

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-506920

(P2021-506920A)

(43) 公表日 令和3年2月22日 (2021. 2. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 3/00 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519	4 H O 3 9
A 6 1 P 25/08 (2006. 01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 25/16 (2006. 01)	A 6 1 P 25/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 108 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-534456 (P2020-534456)	(71) 出願人	517159068
(86) (22) 出願日	平成30年12月21日 (2018. 12. 21)		リソソーマル・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2年8月19日 (2020. 8. 19)		LYSOSOMAL THERAPEUTICS INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/067330		アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、ブラックストーン・ストリート19番
(87) 国際公開番号	W02019/126776	(74) 代理人	100145403
(87) 国際公開日	令和1年6月27日 (2019. 6. 27)		弁理士 山尾 憲人
(31) 優先権主張番号	62/608, 652	(74) 代理人	100150500
(32) 優先日	平成29年12月21日 (2017. 12. 21)		弁理士 森本 靖
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボキサミド化合物およびその治療的使用

(57) 【要約】

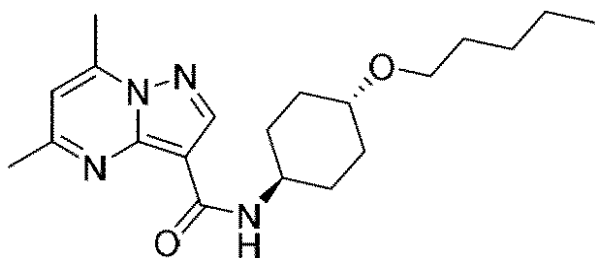
本発明は、結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド、この結晶性の化合物を含む組成物、この結晶性の化合物の製造方法、医療キット、およびこの結晶性の化合物および組成物を用いて、患者における医学的障害、例えばゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症または多系統萎縮症を治療する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式：

【化 1】



10

を有する結晶形態の化合物。

【請求項 2】

結晶形態の化合物が、以下の回折角（ 2θ ）： 5.7 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、および 17.1 ± 0.2 、または 5.7 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 および 27.2 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

結晶形態の化合物が、回折角 2θ で表される以下の X 線粉末回折パターン

20

角度 (2θ °)
5.7
11.7
12.8
13.5
14.4
14.7
15.8
17.1
17.8
18.6
19.5
20.1
21.7
22.3
23.0
23.5
24.2
24.7
25.6
26.8
27.2
28.8
30.5
32.2
32.6

30

40

によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 4】

結晶形態の化合物が単斜晶系で存在し、 $P2_1/c$ 空間群を有する、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

結晶形態の化合物が、以下の結晶学的単位格子パラメーター

単位格子寸法	$a = 15.8710(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.4329(2) \text{ \AA}$	$\beta = 108.628(3)^\circ$
	$c = 13.8255(4)$	$\gamma = 90^\circ$
体積	$1961.38(10) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
密度 (計算値)	1.214 Mg/m^3	

10

によって特徴付けられる、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

結晶形態の化合物が、図 7 に示すものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる、請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

化合物が、示差走査熱量測定による測定で約 112°C ～約 116°C の範囲に融解開始点を有する、請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 8】

化合物が、示差走査熱量測定による測定で約 114°C に融解開始点を有する、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

化合物が、図 8 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する、請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

結晶形態の化合物が、以下の回折角 (2θ) : 4.2 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 および 12.4 ± 0.2 、または 4.2 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 および 23.0 ± 0.2 にピークを含む粉末 X 線回折パターンを示す、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 11】

結晶形態の化合物が、回折角 2θ で表される以下の X 線粉末回折パターン

角度 (2 θ °)
4.2
10.9
11.5
12.4
13.5
14.8
16.3
17.7
18.6
19.5
20.2
20.4
21.1
21.5
21.8
22.3
22.4
22.9
23.0
23.5
23.8
24.7
25.8
27.6
28.3
29.8

10

20

30

を特徴とする、請求項 1 または 10 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

結晶形態の化合物が単斜晶系で存在し、 $P2_1/c$ 空間群を有する、請求項 1 および 10 ～ 11 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3】

結晶形態の化合物が、以下の結晶学的単位格子パラメーター

単位格子寸法	$a = 5.49080(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 43.1070(8) \text{ \AA}$	$\beta = 94.827(2)^\circ$
	$c = 8.2570(2)$	$\gamma = 90^\circ$
体積	$1947.43(7) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
密度 (計算値)	1.223 Mg/m^3	

40

によって特徴付けられる、請求項 1 2 に記載の化合物。

50

【請求項 14】

結晶形態の化合物が、図 3 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる、請求項 10～13 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

化合物が、示差走査熱量測定による測定で約 108℃～約 114℃の範囲に融解開始点を有する、請求項 10～14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

化合物が、示差走査熱量測定による測定で約 109℃に融解開始点を有する、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

化合物が、図 4 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する、請求項 1 および 10～16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

結晶形態の化合物が、以下の回折角（2θ）：4.9±0.2、7.1±0.2、9.9±0.2 および 12.4±0.2、または 4.9±0.2、7.1±0.2、9.9±0.2、12.4±0.2、14.9±0.2、15.1±0.2、19.9±0.2、20.4±0.2、および 26.4±0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

結晶形態の化合物が、回折角 2θ で表される以下の X 線粉末回折パターン

角度 (2θ°)
4.9
7.1
9.9
10.2
11.0
11.3
12.4
13.9
14.1
14.5
14.9
15.1
15.7
16.0
16.6
18.0
19.3
19.9
20.4
21.0
26.0
26.4
27.4

によって特徴付けられる、請求項 1 または 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

結晶形態の化合物が、図 10 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 および 18～19 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 21】

化合物が、示差走査熱量測定による測定で約 108°C ～約 114°C の範囲に融解開始点を有する、請求項 1 および 18～20 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 22】

示差走査熱量測定による測定で、化合物が、それぞれ約 109°C および約 113°C に相転移開始点および融解開始点を有する、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

化合物が、図 11 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する、請求項 1 および 18～22 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 24】

結晶形態の化合物が、以下の回折角 (2θ) : 3.8 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、および 14.1 ± 0.2 、または 3.8 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、および 26.1 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

結晶形態の化合物が、回折角 2θ で表される以下の X 線粉末回折パターン

角度 (2 θ °)
3.8
7.3
7.6
9.1
9.4
10.3
11.0
11.5
12.5
13.0
14.0
14.1
14.4
14.6
15.0
15.3
15.6
16.7
18.2
18.9
19.1
19.9
20.1
20.5
21.8
22.1
22.9
23.6
24.3
24.8
25.4
26.1
27.9
28.1

10

20

30

によって特徴付けられる、請求項 1 または 2 4 に記載の化合物。

40

【請求項 2 6】

結晶形態の化合物が、図 1 2 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 および 2 4 ～ 2 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 7】

化合物が、示差走査熱量測定による測定で、約 1 0 8 °C ～ 約 1 1 4 °C の範囲に融解開始点を有する、請求項 1 および 2 4 ～ 2 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 8】

化合物が、示差走査熱量測定による測定で約 1 0 9 °C に融解開始点を有する、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

50

化合物が、図 13 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する、請求項 1 および 24～28 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 30】

請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 31】

ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎、2 型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、子宮内膜症、および多発性骨髄腫からなる群から選択される障害を治療する方法であって、該障害を治療するために、それを必要とする患者に治療上有効な量の請求項 1～29 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

10

【請求項 32】

障害がゴーシェ病である、請求項 31 記載の方法。

【請求項 33】

障害がパーキンソン病である、請求項 31 記載の方法。

【請求項 34】

障害がレビー小体病である、請求項 31 記載の方法。

【請求項 35】

障害が認知症である、請求項 31 記載の方法。

【請求項 36】

障害が多系統萎縮症である、請求項 31 記載の方法。

20

【請求項 37】

患者がヒトである、請求項 31～36 のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

化合物が請求項 2 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

【請求項 39】

化合物が請求項 5 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

【請求項 40】

化合物が請求項 10 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 41】

前記化合物が請求項 13 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

【請求項 42】

化合物が請求項 18 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

【請求項 43】

化合物が請求項 19 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 44】

化合物が請求項 24 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

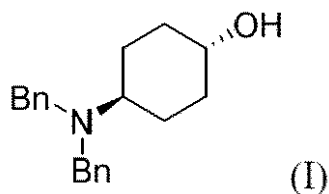
【請求項 45】

化合物が請求項 25 で示される化合物である、請求項 31～37 のいずれかに記載の方法。

【請求項 46】

(a) 式 (I)

【化 2】

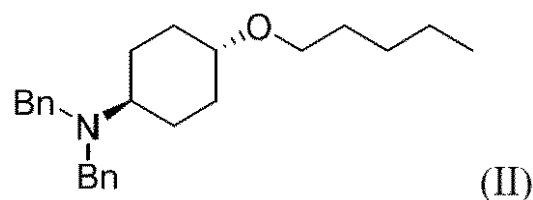


で示される化合物、塩基、および溶媒を混合して反応混合物を生成する；

(b) n-ペンチルアルキル化剤を反応混合物に添加して、式 (I I)

【化 3】

10

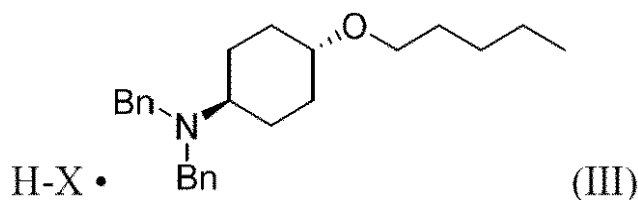


で示される化合物を生成する；

(c) 式 (I I) の化合物を酸 H X に曝露して、式 (I I I)

【化 4】

20



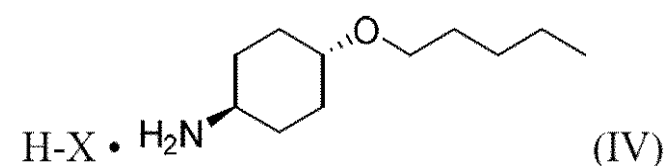
(式中、X はアニオンである)

で示される化合物を得る；および

(d) 式 (I I I) の化合物を水素化条件に曝して、式 (I V)

【化 5】

30



(式中、X はアニオンである)

で示される化合物を得る、

ことを含んでなる化合物の製造方法。

【請求項 47】

ステップ (a) における塩基が、金属水素化物、金属炭酸塩、金属重炭酸塩、または金属アルコキシドである、請求項 46 に記載の方法。

40

【請求項 48】

工程 (a) における塩基が金属水素化物または金属アルコキシドである、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

ステップ (a) における塩基が水素化ナトリウムまたはカリウム t-ブトキシドである、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 50】

ステップ (a) の溶媒が極性非プロトン性有機溶媒である、請求項 46 ~ 49 のいずれかに記載の方法。

【請求項 51】

50

ステップ (a) の溶媒が、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、またはそれらの混合物である、請求項 46～50 のいずれかに記載の方法。

【請求項 52】

ステップ (a) の溶媒がジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドである、請求項 46～51 のいずれかに記載の方法。

【請求項 53】

ステップ (a) における溶媒が、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物である、請求項 46～51 のいずれかに記載の方法。

【請求項 54】

n-ペンチルアルキル化剤が臭化 n-ペンチルである、請求項 46～53 のいずれかに記載の方法。

【請求項 55】

ステップ (a) および (b) における反応混合物の温度が、独立して約 35℃未満である、請求項 46～54 のいずれかに記載の方法。

【請求項 56】

ステップ (c) における酸 HX が鉱酸である、請求項 46～55 のいずれかに記載の方法。

【請求項 57】

ステップ (c) における酸 HX が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、またはリン酸である、請求項 46～55 のいずれかに記載の方法。

【請求項 58】

ステップ (c) における酸 HX が塩酸である、請求項 46～55 のいずれかに記載の方法。

【請求項 59】

ステップ (c) の酸 HX が有機カルボン酸化合物である、請求項 46～55 のいずれかに記載の方法。

【請求項 60】

ステップ (c) において式 (I I) の化合物を酸 HX に曝露することが、式 (I I) で示される化合物に酸 HX および (C₁ - 4 アルキル) - CO₂ - (C₁ - 4 アルキル) 溶媒を含む溶液を加えることを含む、請求項 46～59 のいずれかに記載の方法。

【請求項 61】

ステップ (c) において式 (I I) で示される化合物を酸 HX に曝露することが、酸 HX および酢酸エチルを含有する溶液を式 (I I) で示される化合物に加えることを含む、請求項 46～59 のいずれかに記載の方法。

【請求項 62】

ステップ (d) における水素化条件が、水素化触媒および水素源を含む、請求項 46～61 のいずれかに記載の方法。

【請求項 63】

水素化触媒が、炭素上の水酸化パラジウム、炭素上のパラジウム、またはラネーニッケルである、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

水素化触媒が炭素上の水酸化パラジウムである、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 65】

水素化触媒が炭素上のパラジウムである、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 66】

水素源が、水素ガス、ギ酸アンモニウム、またはシクロヘキセンである、請求項 62～65 のいずれかに記載の方法。

【請求項 67】

水素源が水素ガスである、請求項 62～65 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 68】

水素化条件が、アルコール、エーテル、またはそれらの混合物を含む溶媒をさらに含んでなる、請求項 62～67 のいずれかに記載の方法。

【請求項 69】

溶媒が飽和脂肪族アルコールである、請求項 68 記載の方法。

【請求項 70】

溶媒がメタノールである、請求項 68 記載の方法。

【請求項 71】

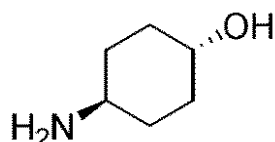
水素化条件が、ほぼ大気圧で、約 20℃～約 25℃の範囲の温度で行われる、請求項 62～67 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 72】

式 (V)

【化 6】



で示される化合物と臭化ベンジルを塩基 (B) および溶媒 (S) の存在下で混合して式 (I) で示される化合物を生成することをさらに含む、請求項 46～71 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 73】

塩基 (B) が、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、または重炭酸セシウムである、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

塩基 (B) が炭酸カリウムである、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 75】

溶媒 (S) が極性の非プロトン性有機溶媒である、請求項 72～74 のいずれかに記載の方法。

【請求項 76】

溶媒 (S) が、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、または 1,4-ジオキサンである、請求項 72～74 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 77】

溶媒 (S) がジメチルホルムアミドである、請求項 72～74 のいずれかに記載の方法。

【請求項 78】

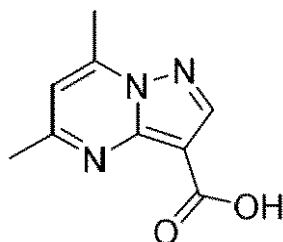
式 (I) で示される化合物を生成するステップが、約 35℃未満の温度で行われる、請求項 72～77 のいずれかに記載の方法。

【請求項 79】

溶媒 (S1) の存在下、式 (VII)

40

【化 7】

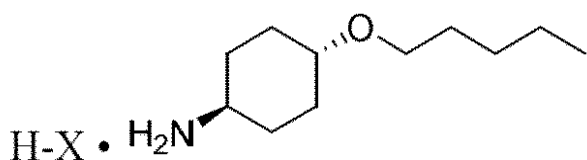


で示される化合物をアミドカップリング試薬と混合して、アミドカップリング反応混合

50

物を形成し、さらに式 (I V)

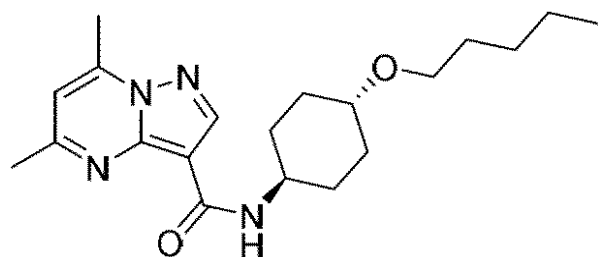
【化 8】



(式中、Xはアニオンである)

で示される化合物をアミドカップリング反応混合物に加え、式 (V I I I)

【化 9】



で示される化合物を含む混合物を得る、請求項 4 6 ～ 7 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8 0】

アミドカップリング試薬が、ウロニウムアミドカップリング試薬、ホスホニウムアミドカップリング試薬、またはカルボジイミドを含む、請求項 7 9 記載の方法。

【請求項 8 1】

アミドカップリング試薬が、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）または1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC）を含んでなる、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 2】

アミドカップリング試薬が塩基をさらに含む、請求項 8 0 または 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

アミドカップリング試薬が、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、またはN-メチルモルホリンをさらに含む、請求項 8 0 または 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 4】

アミドカップリング試薬がさらにジイソプロピルエチルアミン（DIEA）を含む、請求項 8 0 または 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 5】

反応を促進するためにカップリング試薬に添加剤を添加する、請求項 7 9 ～ 8 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8 6】

添加剤が2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド（HOPD）である、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

溶媒（S1）が極性の非プロトン性有機溶媒である、請求項 7 9 ～ 8 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8 8】

溶媒（S1）が、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシドを含む、請求項 7 9 ～ 8 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8 9】

溶媒（S1）がジメチルホルムアミドを含む、請求項 7 9 ～ 8 6 のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 90】

アミドカップリング反応混合物の温度が約 30℃未満である、請求項 79～89 のいずれかに記載の方法。

【請求項 91】

式 (VII) で示される化合物を含有する混合物に水を添加して、式 (VII) で示される化合物を結晶性の固体の形態で得ることをさらに含む、請求項 79～90 のいずれかに記載の方法。

【請求項 92】

添加される水の体積が、式 (VII) で示される化合物を含有する混合物の体積の約 0.5～約 3 倍の範囲である、請求項 91 に記載の方法。

10

【請求項 93】

添加される水の体積が、式 (VII) で示される化合物を含有する混合物の体積にほぼ等しい、請求項 91 に記載の方法。

【請求項 94】

さらに以下のステップを含む、請求項 91～93 のいずれかに記載の方法：

(i) 式 (VII) で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離し、それにより式 (VII) の単離された結晶性の本化合物を得る；および

(ii) 式 (VII) の単離された結晶性の化合物を、溶媒 (S2) 中の水の体積とジメチルホルムアミドの体積比が 3：1～5：1 である、水とジメチルホルムアミドを含む溶媒 (S2) で 1 回以上洗浄し、式 (VII) の精製された単離された結晶性の化合物を得る。

20

【請求項 95】

精製された式 (VII) の単離された結晶性の化合物が、以下の回折角 (2θ)：5.7±0.2、12.8±0.2、14.4±0.2 および 17.1±0.2、または 5.7±0.2、12.8±0.2、14.4±0.2、17.1±0.2、22.3±0.2、23.0±0.2 および 27.2±0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

精製された式 (VII) の単離された結晶性の化合物が、以下の回折角 (2θ)：4.2±0.2、10.9±0.2、11.5±0.2 および 12.4±0.2、または 4.2±0.2、10.9±0.2、11.5±0.2、12.4±0.2、16.3±0.2、21.5±0.2、22.3±0.2、22.4±0.2、22.9±0.2 および 23.0±0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 94 に記載の方法。

30

【請求項 97】

精製された式 (VII) の単離された結晶性の化合物が、以下の回折角 (2θ)：3.8±0.2、7.6±0.2、9.4±0.2、14.1±0.2、または 3.8±0.2、7.6±0.2、9.4±0.2、14.1±0.2、22.1±0.2、22.9±0.2、および 26.1±0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 94 に記載の方法。

40

【請求項 98】

以下のステップをさらに含む、請求項 79～90 のいずれかに記載の方法：

(i) 式 (VII) で示される化合物を固体の形態で単離し、それにより式 (VII) の単離された化合物を得る；

(ii) 式 (VII) の単離された化合物を (C₁₋₄ アルキル) - CO₂ - (C₁₋₄ アルキル) エステル、飽和脂肪族アルコール、または (C₁₋₄ アルキル) - CO - (C₁₋₄ アルキル) ケトンからなる群から選択される溶媒に約 20℃～約 50℃の範囲の温度で溶解し、混合物を形成する；

(iii) ステップ (ii) の混合物に C₁₋₅ アルカン溶媒を添加し、混合物を約 0℃～約 25℃の温度まで冷却させる；

50

(i v) ステップ (i i i) の混合物をエージングして、式 (V I I I) で示される化合物を結晶性の固体の形態で得る；および

(v) 式 (V I I I) で示される化合物を第 1 の結晶性の固体の形態で単離して、式 (V I I I) の単離された第 1 の結晶性の化合物を得る。

【請求項 99】

ステップ (i i) の溶媒が、 $(C_{1-4} \text{ アルキル}) - CO - (C_{1-4} \text{ アルキル})$ ケトンである、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

$(C_{1-4} \text{ アルキル}) - CO - (C_{1-4} \text{ アルキル})$ がメチルエチルケトンである、請求項 99 に記載の方法。

【請求項 101】

C_{5-8} アルカンがヘプタンである、請求項 98 ～ 100 のいずれかに記載の方法。

【請求項 102】

式 (V I I I) の単離された第 1 の結晶性の化合物が、以下の回折角 (2θ) : 4.2 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、または 4.2 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 および 23.0 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 98 ～ 101 のいずれかに記載の方法。

【請求項 103】

以下のステップをさらに含む、請求項 98 ～ 102 のいずれかに記載の方法：

(i) 式 (V I I I) の単離された第 1 の結晶性の化合物を約 40°C の温度で酢酸エチルに溶解し、それにより混合物を形成する；

(i i) ステップ (i) の混合物にヘプタンを加え、混合物を約 75°C の温度に加熱する；

(i i i) ステップ (i i) の混合物を約 50°C に冷却し、式 (V I I I) の単離された第 2 の化合物の種晶を加え、それによりシード混合物を生成する；

(i v) ステップ (i i i) のシード混合物をエージングして、式 (V I I I) で示される化合物を第 2 の結晶性の固体の形態で得る；および

(v) 式 (V I I I) で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離して、式 (V I I I) の単離された第 2 の結晶性の化合物を得る。

【請求項 104】

式 (V I I I) の単離された第 2 の結晶性の化合物が、以下の回折角 (2θ) : 5.7 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 および 17.1 ± 0.2 、または 5.7 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 および 27.2 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 105】

以下のステップをさらに含む、請求項 103 ～ 104 のいずれかに記載の方法：

(i) 式 (V I I I) の単離された第 2 の結晶性の化合物を、約 50°C の温度で水混和性溶媒に溶解し、それにより混合物を形成する；

(i i) ステップ (i) の混合物に水を加える；および

(i i i) 式 (V I I I) で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離して、式 (V I I I) の単離された第 3 の結晶性の化合物を得る。

【請求項 106】

水混和性溶媒が t-ブタノールである、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 107】

式 (V I I I) の単離された第 3 の結晶性の化合物が、以下の回折角 (2θ) : 4.9 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 および 12.4 ± 0.2 、または 4.9 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 $15.$

10

20

30

40

50

1 ± 0.2、19.9 ± 0.2、20.4 ± 0.2、および26.4 ± 0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す、請求項105または106に記載の方法。

【請求項108】

以下のステップをさらに含む、請求項98～102のいずれかに記載の方法。

(i) 式(VIII)の単離された第1の結晶性の化合物を水に加え、それにより混合物を形成する；

(ii) ステップ(i)の混合物をエージングする；および

(iii) 式(VIII)で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離して、式(VIII)の単離された第4の結晶性の化合物を得る。

【請求項109】

式(VIII)の単離された第1の結晶性の化合物が、約20℃～約40℃の温度で水に添加される、請求項108に記載の方法。

【請求項110】

式(VIII)の単離された第3の結晶性の化合物が、以下の回折角(2θ)：3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.4 ± 0.2および14.1 ± 0.2、または3.8 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.4 ± 0.2、14.1 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.9 ± 0.2、および26.1 ± 0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す、請求項108に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願のクロスリファレンス

本願は、2017年12月21日に出願された米国仮出願第62/608,652号の利益および優先権を主張し、その開示はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、結晶性の5,7-ジメチル-N-((1S*,4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、その結晶性化合物を含む組成物、その結晶性化合物の製造方法、医療キット、およびその結晶性化合物および組成物を使用する患者の医学的障害を治療するための方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

ゴーシェ病は、リソソーム酵素、グルコセレブロシダーゼの欠損に伴う遺伝的障害である。ゴーシェ病は、一般人口において出生数20,000人に約1人の発生率を有すると報告されており、一般的なリソソーム蓄積障害である。この疾患を有する患者の現在の治療としては、費用が高い傾向がある酵素補充療法、骨痛緩和のための鎮痛薬、血液および血小板輸血などの医療処置、骨びらの経験を持つ患者のための関節置換術が挙げられる。しかしながら、より広範囲の患者にわたって有効性が向上し、かつ／または有害な副作用が低減された、新たな治療の選択肢が必要とされている。

【0004】

グルコセレブロシダーゼをコードする遺伝子における変異は、パーキンソン病およびびまん性レビー小体病の危険因子でもある。パーキンソン病は、中脳領域におけるドーパミン含有細胞の死に伴う中枢神経系の変性障害である。何百万もの人がパーキンソン病に罹患しており、その疾患の罹患率は年齢と共に増加する。パーキンソン病の治療はしばしば、レボドパおよびドーパミンアゴニストの使用を伴う。しかしながら、これらの薬物は、幻覚、不眠、悪心、および便秘などの著しい副作用を引き起こし得る。さらに、患者はこれらの薬物に対して耐性が生じることが多く、時にジスキネジアと呼ばれる運動障害の副作用も生じると同時に、薬物が疾患の症状の治療で無効となってくる。時として、びまん性レビー小体病は、アルツハイマー病と混同されることがある認知症である。

【0005】

今日までの進歩にもかかわらず、ゴーシェ病、パーキンソン病、および関連する医学的障害を治療するための新しい治療薬が依然として必要とされている。本発明は、これらの必要性に取り組み、他の関連する利点を提供する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

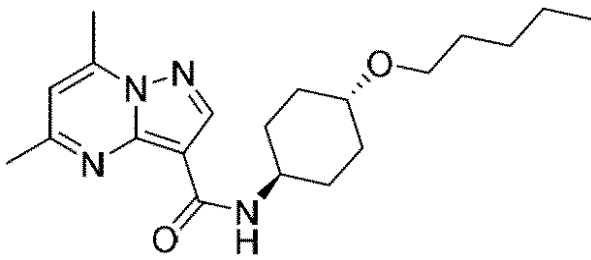
本発明は、結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、この結晶性の化合物を含む組成物、この結晶性の化合物の製造方法、医療キット、およびこの結晶性の化合物および組成物を使用して医学的障害、例えばゴーシェ病、パーキンソン病、
10 レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎、2型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、子宮内膜症、および多発性骨髄腫を治療する方法を提供する。本発明の様々な態様および実施形態は、以下でさらに詳細に説明される。

【課題を解決するための手段】

【0007】

したがって、本発明の一態様は、以下の式

【化1】



を有する結晶性の化合物を提供する。

【0008】

さらに、5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態A、
30 結晶多形形態B、結晶多形形態Cおよび結晶性の水和物形態Dを含むさらなる化合物について以下に説明する。

【0009】

本発明の別の態様は、医薬的に許容される担体および本明細書に記載の化合物（例えば、結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド）を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、結晶性の本化合物は多形形態Aである。特定の他の実施形態では、結晶性の本化合物は多形形態Bである。特定の他の実施形態では、結晶性の本化合物は多形形態Cである。特定の他の実施形態では、結晶性の本化合物は水和物形態Dである。
40

【0010】

本発明の別の態様は、患者における障害、例えばゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎疾患、2型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、子宮内膜症、および多発性骨髄腫を治療する方法を提供する。この方法は、障害、例えばゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎疾患、2型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、または多発性骨髄腫を治療するために、それを必要とする患者に、本明細書に記載されている治療有効量の化合物、例えば結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カ
50

ルボキサミドを投与することを含んでなる。特定の実施形態では、結晶性の本化合物は多形形態 A である。特定の他の実施形態では、結晶性の本化合物は多形形態 B である。特定の他の実施形態では、結晶性の本化合物は多形形態 C である。特定の他の実施形態では、結晶性の本化合物は水和物形態 D である。特定の実施形態では、障害はパーキンソン病である。

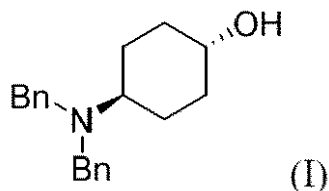
【0011】

本発明の別の態様は、5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの合成に使用される中間化合物の製造方法を提供する。中間体の一つは、

(a) 式 (I)

【化 2】

10

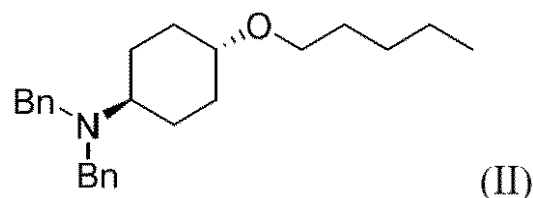


で示される化合物、塩基、および溶媒を混合して反応混合物を生成する；

(b) n-ペンチルアルキル化剤を反応混合物に添加して、式 (I I)

【化 3】

20

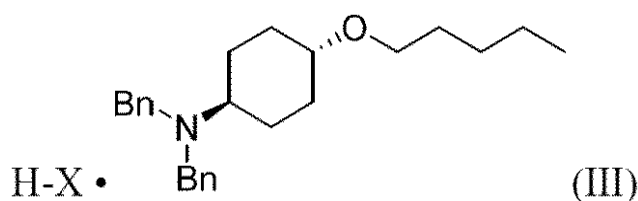


で示される化合物を生成する；

(c) 式 (I I) の化合物を酸 H X に曝露して、式 (I I I)

【化 4】

30



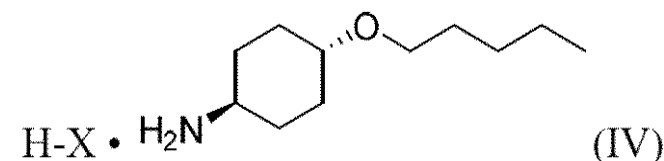
(式中、X はアニオンである)

で示される化合物を得る；および

(d) 式 (I I I) の化合物を水素化条件に曝して、式 (I V)

【化 5】

40



(式中、X はアニオンである)

で示される化合物を得る、

ことを含んでなる方法によって製造される。前述の方法のさらなる実施形態は、詳細な説明に記載されている。

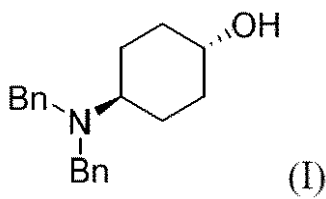
【0012】

中間体を製造する別の方法は、

50

(a) 式 (I)

【化 6】

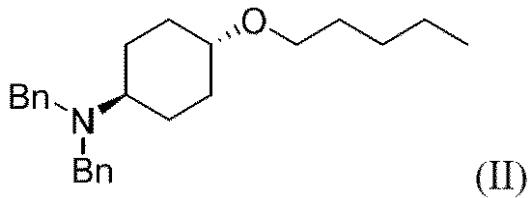


で示される化合物、塩基、および溶媒を混合して反応混合物を生成する；

(b) n-ペンチルアルキル化剤を反応混合物に添加して、式 (II)

10

【化 7】

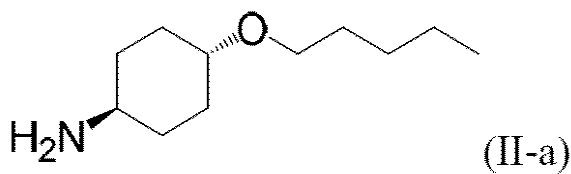


で示される化合物を生成する；

(c) 式 (II) の化合物を水素化条件に曝して式 (II-a)

20

【化 8】

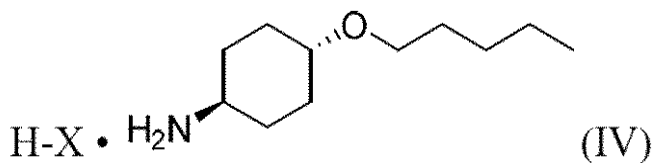


で示される化合物を得る；および

(d) 式 (II-a) の化合物を酸 HX に曝露して、式 (IV)

【化 9】

30



(式中、X はアニオンである)

で示される化合物を得る、

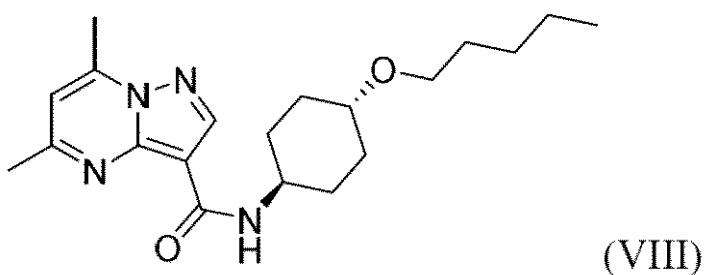
ことを含んでなる。前述の方法の更なる実施形態は、詳細な明に記載されている。

【0013】

式 (VIII)

【化 10】

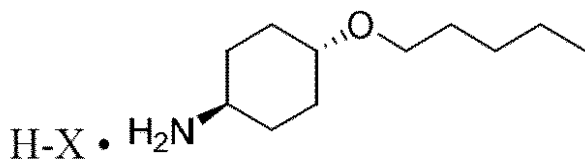
40



で示される化合物、すなわち、5,7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

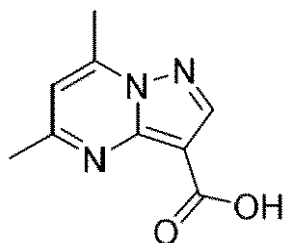
50

を製造する手順において、本方法は、式（V I I）の化合物を溶媒（S 1）の存在下でアミドカップリング試薬と混合してアミドカップリング反応混合物を形成した後、式（I V）の化合物をアミドカップリング反応混合物に添加して式（V I I I）の化合物を得ることを含んでなり、ここで、式（I V）の化合物は
【化 1 1】



10

で表され、式（V I I）の化合物は
【化 1 2】



で表される。前述の方法の更なる実施形態は、詳細な説明に記載されている。

20

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1】図 1 は、実施例 6 でさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド結晶多形形態 B の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【0015】

【図 2】図 2 は、実施例 6 でさらに記載する結晶型結晶多形 B の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの示差走査熱量測定 (DSC) 曲線である。

【0016】

【図 3】図 3 は、実施例 7 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 B の X 線粉末ディフラクトグラムである。

30

【0017】

【図 4】図 4 は、実施例 7 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 B の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線である。

【0018】

【図 5】図 5 は、実施例 9 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 A の X 線粉末ディフラクトグラムである。

40

【0019】

【図 6】図 6 は、実施例 9 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 A の示差走査熱量測定曲線 (DSC) である。

【0020】

【図 7】図 7 は、実施例 10 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 A の X 線粉末ディフラクトグラムである。

【0021】

50

【図 8】図 8 は、実施例 10 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 A の示差走査熱量測定曲線(DSC)である。

【0022】

【図 9】図 9 は、実施例 9 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 A の熱重量分析(TGA)曲線である。

【0023】

【図 10】図 10 は、実施例 11 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 C の X 線粉末ディフラクトグラムである。

10

【0024】

【図 11】図 11 は、実施例 11 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 C の示差走査熱量測定曲線(DSC)である。

【0025】

【図 12】図 12 は、実施例 12 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶性の水和物形態 D の X 線粉末ディフラクトグラムである。

20

【0026】

【図 13】図 13 は、実施例 12 にさらに記載する 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶性の水和物形態 D の示差走査熱量測定曲線(DSC)である。

【発明を実施するための形態】

【0027】

詳細な説明

本発明は、結晶性の 5-7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド、結晶性の本化合物を含む組成物、結晶性の本化合物の製造方法、医療キット、ならびに結晶性の本化合物および組成物を使用して患者における医学的障害、例えばゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎、2 型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、子宮内膜症、および多発性骨髄腫を治療する方法を提供する。本発明の実施は、他に示さない限り、有機化学、薬理学、細胞生物学、および生化学の慣用技術を用いる。このような手法は、“Comprehensive Organic Synthesis” (B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992); “Current protocols in molecular biology” (F.M. Ausubel et al., eds., 1987, および定期的な更新); および “Current protocols in immunology” (J.E. Coligan et al., eds., 1991) (これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる)において説明されている。本発明の様々な態様を以下のセクションで説明する。しかしながら、1つの特定のセクションで説明される本発明の態様は、特定のセクションに限定されるものではない。

30

40

【0028】

I. 定義

本発明の理解を助けるために、多くの用語およびフレーズが以下に定義される。

【0029】

本明細書で使用される、「1つ(a)」および「1つ(an)」は、「1つまたは複数の」を意味し、内容が不適当でない限り複数を含む。

【0030】

本明細書で使用される、「アルキル」という用語は、本明細書において C1~C12 アルキル、C1~C10 アルキル、および C1~C6 アルキルとそれぞれ呼ばれる、炭素原

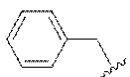
50

子 1 ～ 12、1 ～ 10、または 1 ～ 6 個の直鎖または分枝鎖基など、飽和直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。例示的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2, 2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2, 2-ジメチル-1-ブチル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

【0031】

本明細書で使用される略語「Bn」は、以下の式：

【化13】



を有するベンジルを指す。

【0032】

記号

【化14】



は結合箇所を示す。

【0033】

本発明の開示内容の化合物は、1つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含有してもよく、したがって、幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体として存在する。本明細書で使用される、「立体異性体」という用語は、幾何異性体、鏡像異性体またはジアステレオマーすべてからなる。これらの化合物は、不斉炭素原子の周囲の置換基の配置に応じて、「R」または「S」の記号によって示される。本発明は、これらの化合物の種々の立体異性体およびその混合物を包含する。立体異性体は、鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物は、命名法で「(±)」で示すことができるが、当業者であれば、構造がキラル中心を暗に意味することは認識されよう。化学構造、例えば一般的な化学構造の図式的な描写は、別段の指定がない限り、指定の化合物のすべての立体異性体形を包含することが理解される。

【0034】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはステレオジェン中心を含有する市販の出発原料から合成的に、あるいはラセミ混合物を製造し、続いて当業者に良く知られた分割法によって製造することができる。これらの分割方法は、(1) 鏡像異性体の混合物をキラル補助基に結合し、再結晶化またはクロマトグラフィーによって、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助剤から光学的に純粋な生成物を遊離すること、(2) 光学活性分割剤を用いた塩の形成、(3) キラルクロマトグラフカラム上での光学鏡像異性体の混合物の直接的分離、によって例示される。立体異性体の混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高性能液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒中での化合物の結晶化など、既知の方法によってその立体異性体構成成分へと分割することもできる。さらに、文献に記載の超臨界流体クロマトグラフ(SFC)技術を用いて、鏡像異性体を分離することができる。またさらに、既知の不斉合成法によって、立体異性体的に純粋な中間体、試剤、および触媒から立体異性体を得ることができる。

【0035】

幾何異性体も、本発明の化合物に存在し得る。記号

10

20

30

40

【化 1 5】

は、本明細書に記載のように単結合、二重結合または二重結合であり得る。本発明は、炭素間二重結合周囲の置換基の配置または炭素環式環周囲の置換基の配置から生じる、種々の幾何異性体およびその混合物を包含する。炭素間二重結合周囲の置換基は、「Z」または「E」立体配置にあると示され、「Z」および「E」は I U P A C 標準に準拠して使用される。別段の指定がない限り、二重結合を示す構造は、「E」異性体および「Z」異性体の両方を包含する。

【0036】

その代わりとして、炭素間二重結合周囲の置換基は、「シス」または「トランス」と呼ぶことができ、「シス」は二重結合の同じ面上の置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対面上の置換基を表す。炭素環式環周囲の置換基の配置は、「シス」または「トランス」と示される。「シス」という用語は、環の面の同じ側の置換基を表し、「トランス」は、環の面の反対側の置換基を表す。置換基が環の面の同じ側と反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「シス／トランス」と示される。

【0037】

本発明は、通常、天然に見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子によって、1つまたは複数の原子が置き換えられていることを除いては、本明細書に記載のものと同一である本発明の同位体的標識化合物も包含する。本発明の化合物中に組み込むことができる同位元素の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl など、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位元素が挙げられる。

【0038】

特定の同位体標識された開示の化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識された化合物）は、化合物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化（つまり、 ^3H ）および炭素-14（つまり、 ^{14}C ）同位元素が、製造の容易さ、および検出能から特に好ましい。さらに、重水素（つまり、 ^2H ）などのより重い同位元素での置換によって、より高い代謝安定性（例えば、生体内半減期の増加または投薬所要量の減少）が得られる、特定の治療上の利点を得られ、したがって、一部の環境において好ましい場合がある。本発明の同位体標識化合物は一般に、非同位体標識試剤の代わりに同位体標識試剤を使用することによって、例えば、本明細書における実施例に開示される手順と類似の手順に従って製造することができる。

【0039】

本明細書で使用される、「対象」および「患者」という用語は、本発明の方法によって処置される生物を意味する。かかる生物は、好ましくは哺乳動物（例えば、マウス、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ等）、およびさらに好ましくはヒトである。

【0040】

本明細書で使用される、「有効量」という用語は、有益な、または所望の結果を得るのに十分な化合物（例えば、本発明の化合物）の量を意味する。有効量は、1つまたは複数の投与、適用または投薬量で投与することができ、特定の配合または投与経路に限定されることは意図されない。本明細書で使用される、「治療」という用語は、いずれかの効果、例えば症状、疾患、障害等を改善する、緩和、低減、調節、寛解または排除、またはその症状の寛解を含む。

【0041】

本明細書で使用される、「医薬組成物」という用語は、生体内または生体外での診断的または治療的使用に特に適した組成物にする、不活性または活性な担体と作用薬との組み合わせを意味する。

【0042】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝生理食

10

20

30

40

50

塩水、水、エマルジョン（例えば、水中油型または油中水型エマルジョンなど）および様々なタイプの湿潤剤など、標準薬剤担体のいずれかを意味する。組成物は、安定剤および保存剤も含むことができる。担体、安定剤および補助剤の例は、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975] を参照のこと。

【0043】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される塩」という用語は、対象に投与すると、本発明の化合物またはその活性代謝産物もしくは残留物を提供することができる、本発明の化合物の薬学的に許容される塩（例えば、酸または塩基）を意味する。当業者には公知のように、本発明の化合物の「塩」は、無機酸もしくは有機酸および塩基から誘導され得る。酸の例としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられる。本発明の化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩の入手において、中間体として有用な塩の製造において、本質的には薬学的に許容されないが、シュウ酸などの他の酸を用いてもよい。

10

【0044】

塩基の例としては、限定されないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）水酸化物、アンモニア、および式 NW_4^+ の化合物（WはC1～4アルキルである）等が挙げられる。

20

【0045】

塩の例としては、限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩（flucoheptanoate）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサナ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸（palmoate）、ペクチン酸、過硫酸、フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸、トシル酸、ウンデカン酸等が挙げられる。塩の他の例としては、 Na^+ 、 NH_4^+ 、および NW_4^+ （WはC1～4アルキル基である）等の適切なカチオンと配合された本発明の化合物のアニオンが挙げられる。

30

【0046】

治療的使用に関して、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容されると考えられる。しかしながら、薬学的に許容されない酸および塩基の塩も、例えば薬学的に許容される化合物の製造または精製において使用され得る。

【0047】

本明細書において使用される略語としては、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）；1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）；1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（HOAt）；2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド（HOPPO）；1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDC）；ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）；ジメチルホルムアミド（DMF）；ジメチルアセトアミド（DMA）；塩化メチレン（DCM）；t-ブトキシカルボニル（Boc）；テトラヒドロフラン（THF）；トリフルオロ酢酸（TFA）；N-メチルモルホリン（NMM）；トリエチルアミン（TEA）；Boc無水物（ $(Boc)_2O$ ）；ジメチルスルホキシド（DMSO）；メチルエチルケトン（MEK）；メチルイソブチルケトン（MIBK）；酢酸エチル（EtOAc）；メチルtert-ブチルエーテル（MTBE

40

50

）；フラッシュカラムクロマトグラフィー（FCC）；および超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）；X線粉末ディフラクトグラム（XRPD）；示差走査熱量測定（DSC）が挙げられる。

【0048】

本明細書全体を通して、組成物およびキットが特定の構成要素を有する、包含する、または含むと記述されている場合、あるいはプロセスおよび方法が、特定のステップを有する、包含する、または有すると記述されている場合、記載の構成要素から本質的になる、またはからなる、本発明の組成物およびキットが存在し、かつ記載の処理ステップから本質的になる、またはからなる、本発明のプロセスおよび方法が存在することが企図される。

10

【0049】

一般的な物質として、別段の指定がない限り、パーセンテージを指定する組成は重量による。さらに、変数が定義を伴っていない場合、変数の前の定義によってコントロールされる。

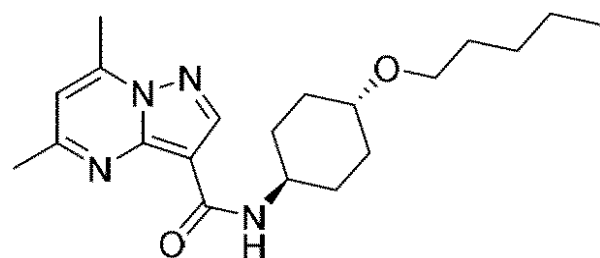
【0050】

II. 結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物

本発明の一態様は、結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物を提供する。結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物は、本明細書に記載の方法、組成物、およびキットにおいて有用であると考えられる。特定の実施形態において、結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物は、以下の式を有する結晶形態の化合物である：

20

【化16】



30

【0051】

結晶形態の前述の化合物は、特定の結晶形に従ってさらに特徴づけることができる。特定の実施形態では、化合物は結晶多形形態Aである。特定の他の実施形態では、本化合物は結晶多形形態Bである。特定の他の実施形態では、本化合物は結晶多形形態Cである。特定の他の実施形態では、本化合物は結晶性の水和物形態Dである。それぞれについて、以下で詳しく説明する。

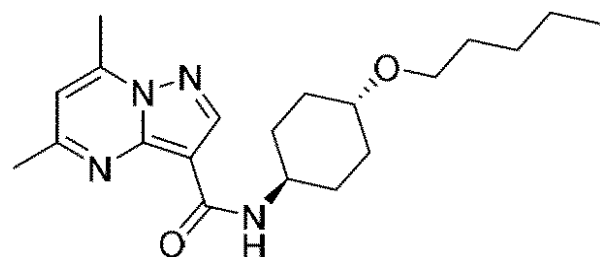
【0052】

A. 結晶多形形態A

40

特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

【化17】



50

を有する結晶多形形態 A の化合物を提供する。

特定の実施形態では、結晶形態のそのような化合物は、以下の回折角 (2θ) : 5.7 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、および 12.8 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。特定の実施形態では、そのような結晶形態の本化合物は、以下の回折角 (2θ) : 5.7 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、および 27.3 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。

【0053】

特定の実施形態において、結晶多形形態 A の化合物は、) Table 1 に示されるように、回折角 2θ 、および場合により面間距離 d 、ならびに相対強度 (最も強いピークに対するパーセンテージとして表される) に関して表される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【表 1】

TABLE 1 結晶多形形態 A の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度[2 θ]	d-間隔 [Å]	相対強度[%]
5.7	15.5	61.3
10.9	8.1	11.2
11.5	7.7	29.8
11.8	7.5	40.0
12.8	6.9	32.8
13.6	6.5	26.9
14.4	6.1	25.7
14.7	6.0	29.0
15.8	5.6	18.4
17.2	5.2	80.3
17.9	5.0	9.9
18.7	4.7	100.0
19.6	4.5	65.6
19.9	4.5	20.5
20.2	4.4	13.5
21.8	4.1	17.9
22.3	4.0	42.1
22.9	3.9	11.4
24.2	3.7	20.5
24.8	3.6	16.4
27.3	3.3	24.9

10

20

30

40

【0054】

特定の実施形態では、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度は、X線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも20%である。

【0055】

さらに他の実施形態では、結晶多形形態 A の化合物は、図 5 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0056】

特定の実施形態では、結晶形態のそのような化合物は、以下の回折角（ 2θ ）：5.7

50

± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、および 17.1 ± 0.2 でピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。特定の実施形態では、結晶形態のそのような化合物は、以下の回折角 (2θ) : 5.7 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.0 ± 0.2 および 27.2 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。

【0057】

特定の実施形態において、結晶多形形態 A の化合物は、Table 2 に示されるように、回折角 2θ および場合により相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージとして表される）に関して表される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【表 2】

TABLE 2 結晶多形形態 A の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度(2θ)	強度 %
5.7	100
11.7	3.5
12.8	19.5
13.5	5.9
14.4	27.8
14.7	4.3
15.8	1.8
17.1	67.4
17.8	3.7
18.6	6.7
19.5	8.7
20.1	2.9
21.7	4.1
22.3	49.9
23.0	65.7
23.5	3.6
24.2	15.7
24.7	4.3
25.6	3.4
26.8	3.1
27.2	32.8
28.8	6.3
30.5	3.6
32.2	13.4
32.6	6.5

【0058】

特定の実施形態では、医薬組成物は、前記回折角 (2θ) でのピークの相対強度が、X 線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも 20% であるという特徴によってさらに特徴付けられる。

【0059】

特定の実施形態では、結晶多形形態 A の化合物は単斜晶系で存在し、 $P2_1/c$ 空間群を有する。特定の実施形態では、結晶多形形態 A の化合物は、Table 3 に示されるような結晶学的単位格子パラメーターによって特徴付けられる。

【表 3】

TABLE 3 結晶多形形態 A の単位セルパラメータ

単位格子寸法	$a = 15.8710(5) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.4329(2) \text{ \AA}$	$\beta = 108.628(3)^\circ$
	$c = 13.8255(4)$	$\gamma = 90^\circ$
体積	$1961.38(10) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
密度 (計算値)	1.214 Mg/m^3	

10

【0060】

他の実施形態において、結晶多形形態 A の化合物は、図 7 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0061】

結晶多形形態 A の化合物はまた、融解開始点温度によって特徴付けられてもよい。したがって、特定の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定による測定で約 110°C ～ 約 114°C の範囲、例えば約 112°C で融解開始点を有する。さらに他の実施形態では、本化合物は、図 6 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する。

20

【0062】

特定の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定によって決定される、約 112°C から約 116°C の範囲、例えば約 114°C で融解開始点を有する。さらに他の実施形態において、化合物は、図 8 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する。

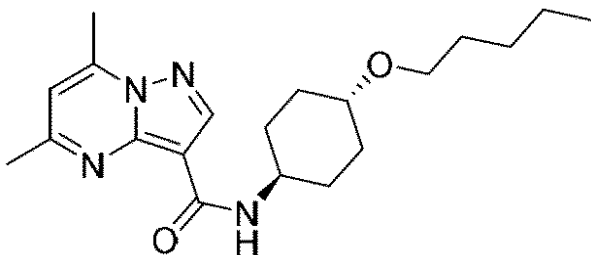
【0063】

B. 結晶多形形態 B

特定の実施形態では、本発明は、以下の式：

【化 18】

30



を有する結晶多形形態 B の化合物を提供する。

【0064】

40

特定の実施形態において、結晶形態の本化合物は、以下の回折角 (2θ) : 4.0 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、および 16.2 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。特定の実施形態において、結晶形態の本化合物は、以下の回折角 (2θ) : 4.0 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。

【0065】

特定の実施形態において、結晶多形形態 B の化合物は、Table 4 に示されるように、回折角 2θ 、および場合により面間距離 d 、ならびに相対強度 (最も強いピークに対するパー

50

センテージとして表される) に関して表される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【表 4】

TABLE 4 - 結晶多形形態 B の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 [2θ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
4.0	21.9	100.0
10.9	8.2	89.0
11.4	7.8	22.4
12.1	7.3	18.4
12.3	7.2	73.2
13.4	6.6	17.7
16.0	5.5	13.9
16.2	5.5	32.5
16.5	5.4	11.6
17.8	5.0	11.7
18.6	4.8	19.7
19.5	4.6	13.2
20.2	4.4	88.0
20.4	4.3	11.1
21.1	4.2	48.3
21.5	4.1	58.8
21.6	4.1	27.1
22.3	4.0	9.8
22.5	4.0	21.2
22.9	3.9	21.2
23.4	3.8	36.5
23.5	3.8	33.3
24.7	3.6	35.1
25.7	3.5	11.6
25.8	3.5	10.1
27.6	3.2	27.9
30.8	2.9	8.5
30.9	2.9	12.4

10

20

30

40

50

【0066】

特定の実施形態では、前記回折角 (2θ) でのピークの相対強度は、X 線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも 20% である。

【0067】

さらに他の実施形態において、結晶多形形態 B の化合物は、図 1 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0068】

特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、以下の回折角 (2θ) : 4.2 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2 および 12.4 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。特定の実施形態において、結晶形態の本化合物は、以下の回折角 (2θ) : 4.2 ± 0.2、10.9 ± 0.2、11.5 ± 0.2、12.4 ± 0.2、16.3 ± 0.2、21.5 ± 0.2、22.3 ± 0.2、22.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2 および 23.0 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パター

ンによって特徴付けられ得る。

【0069】

特定の実施形態において、結晶多形形態Bの化合物は、Table 5に示されるように、回折角 2θ および場合により相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージとして表される）に関して表されるX線粉末回折パターンを特徴とする。

【表5】

TABLE 5 - 結晶多形形態BのX線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 (2θ)	強度 %
4.2	51.0
10.9	100
11.5	31.2
12.4	96.2
13.5	6.5
14.8	5.5
16.3	51.0
17.7	4.1
18.6	2.1
19.5	2.2
20.2	9.9
20.4	7.9
21.1	10.5
21.5	23.7
21.8	5.5
22.3	27.1
22.4	40.4
22.9	30.2
23.0	28.6
23.5	7.8
23.8	4.4
24.7	4.9
25.8	19.1
27.6	6.6
28.3	2.7
29.8	2.4

10

20

30

【0070】

特定の実施形態では、医薬組成物は、前記回折角 (2θ) でのピークの相対強度が、X線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも20%であるという特徴によってさらに特徴付けられる。

【0071】

特定の実施形態では、結晶多形形態Bの化合物は単斜晶系で存在し、 $P2_1/c$ 空間群を有する。特定の実施形態では、結晶多形形態Bの化合物は、Table 6に示されるような結晶学的単位格子パラメーターによって特徴付けられる。

40

【表 6】

TABLE 6-結晶多形形態Bの単位セルパラメータ

単位格子寸法	$a = 5.49080(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 43.1070(8) \text{ \AA}$	$\beta = 94.827(2)^\circ$
	$c = 8.2570(2)$	$\gamma = 90^\circ$
体積	$1947.43(7) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
密度 (計算値)	1.223 Mg/m^3	

10

【0072】

さらに他の実施形態において、結晶多形形態Bの化合物は、図3に示されるものと実質的に同じX線粉末回折パターンを特徴とする。

【0073】

結晶多形形態Bの化合物はまた、融解開始点温度に従って特徴付けられてもよい。したがって、特定の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定による測定で約106℃から約110℃の範囲、例えば約108℃で融解開始点を有する。さらに他の実施形態では、本化合物は、図2に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する。

20

【0074】

特定の他の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定によって決定される、約89℃～約115℃の範囲で3つの吸熱事象を示す。特定の他の実施形態において、示差走査熱量測定による測定で、化合物は、約91℃で第1の吸熱事象、約110℃で第2の吸熱事象、および約113℃で第3の吸熱事象を示す。特定の他の実施形態では、本化合物は、図4に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する。

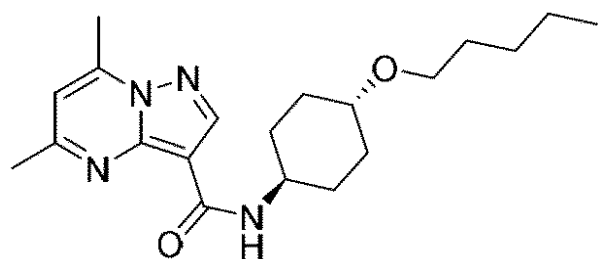
【0075】

C. 結晶多形形態C

特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

30

【化19】



を有する結晶多形形態Cの化合物を提供する。

40

【0076】

特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、以下の回折角(2θ): 4.9±0.2、7.1±0.2、9.9±0.2および12.4±0.2でピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。特定の実施形態において、この結晶形態の化合物は、以下の回折角(2θ): 4.9±0.2、7.1±0.2、9.9±0.2、12.4±0.2、14.9±0.2、15.1±0.2、19.9±0.2、20.4±0.2、および26.4±0.2にピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。

【0077】

特定の実施形態において、結晶多形形態Cの化合物は、Table 7に示されるように、回折角2θおよび場合により相対強度(最も強いピークに対するパーセンテージとして表さ

50

れる) に関して表される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【表 7】

TABLE 7 - 結晶多形形態 C の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 (2θ °)	強度 %
4.9	100
7.1	16.2
9.9	46.2
10.2	7.1
11.0	5.4
11.3	10.2
12.4	10.6
13.9	4.1
14.1	3.9
14.5	3.4
14.9	10.6
15.1	10.8
15.7	4.2
16.0	4.7
16.6	8.0
18.0	8.0
19.3	9.2
19.9	11.2
20.4	12.9
21.0	4.2
26.0	5.6
26.4	17
27.4	6.0

10

20

【0078】

特定の実施形態では、前記回折角 (2θ) でのピークの相対強度は、X 線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも 20 % である。

30

【0079】

さらに他の実施形態では、結晶多形形態 C の化合物は、図 10 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを特徴とする。

【0080】

結晶多形形態 C の化合物はまた、融解開始点温度に従って特徴付けられてもよい。したがって、特定の実施形態において、化合物は、示差走査熱量測定による測定で、約 108 °C ~ 約 116 °C の範囲に 2 つの吸熱事象を示す。特定の他の実施形態では、示差走査熱量測定による測定で、化合物は、約 110 °C で第 1 の吸熱事象を示し、約 114 °C で第 2 の吸熱事象を示す。特定の他の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定による測定で、約 108 °C ~ 約 114 °C の範囲に融解開始点を有する。特定の他の実施形態において、化合物は、示差走査熱量測定による測定で、それぞれ約 109 °C および 113 °C に相転移開始点および融解開始点を有する。特定の他の実施形態では、本化合物は、図 11 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する。

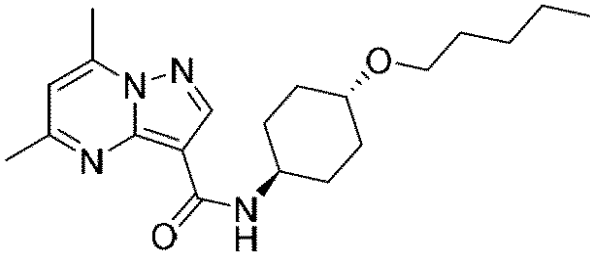
40

【0081】

D. 結晶性の水和物形態 D

特定の実施形態において、本発明は、以下の式：

【化 20】



を有する結晶性の水和物形態 D の化合物を提供する。

10

【0082】

特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、以下の回折角（ 2θ ）： 3.8 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、および 14.1 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、以下の回折角（ 2θ ）： 3.8 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、および 26.1 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴付けられ得る。

【0083】

特定の実施形態では、結晶性の水和物形態 D の化合物は、Table 8 に示されるように、回折角 2θ および場合により相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージとして表される）に関して表される X 線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

20

【表 8】

TABLE 8 - 結晶性の水和物形態DのX線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 (2θ °)	強度 %
3.8	100
7.3	3.5
7.6	35.7
9.1	3.1
9.4	23.1
10.3	4.4
11.0	6.5
11.5	2.6
12.5	1.5
13.0	5.3
14.0	7.6
14.1	11.5
14.4	2.4
14.6	2.7
15.0	3.4
15.3	3.7
15.6	7.6
16.7	4.2
18.2	7.3
18.9	5.6
19.1	7.0
19.9	5.3
20.1	7.0
20.5	2.9
21.8	4.8
22.1	17.3
22.9	11.5
23.6	5.5
24.3	3.9
24.8	4.8
25.4	8.6
26.1	11.2
27.9	3.8
28.1	4.1

10

20

30

【0084】

特定の実施形態では、前記回折角 (2θ) でのピークの相対強度は、X線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも20%である。

40

【0085】

さらに他の実施形態では、結晶性の水和物形態Dの化合物は、図12に示されるものと実質的に同じX線粉末回折パターンによって特徴付けられる。

【0086】

結晶性の水和物形態Dの化合物はまた、融解開始点の温度に従って特徴付けられてもよい。したがって、特定の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定による測定で、約50℃～約90℃の範囲に1つまたは複数の広い吸熱事象、および約108℃～約116℃の範囲に鋭い吸熱事象を示す。特定の他の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定による測定で、約110℃で最終の吸熱事象を示す。特定の他の実施形態では、本化合

50

物は、示差走査熱量測定による測定で、約 108℃～約 114℃の範囲に融解開始点を有する。特定の他の実施形態では、本化合物は、示差走査熱量測定による測定で、約 109℃で融点の開始を有する。特定の他の実施形態では、本化合物は、図 13 に示されるものと実質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有する。

【0087】

III. 治療への適用

本発明は、本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボキサミド化合物、例えば、結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを使用して、医学的障害、例えばゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎、2型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、子宮内膜症、多発性骨髄腫などを治療する方法を提供する。治療方法は、単独での治療薬として、および／または他の治療薬との併用療法の一部として、本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボキサミド化合物の使用を含む。特定の理論に束縛されないが、本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボキサミド化合物は、グルコセレブロシダーゼ (Gcase) を活性化し得る。

【0088】

A. 医学的障害を治療する方法

本発明の一態様は、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎、2型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、子宮内膜症、多発性骨髄腫からなる群から選択される障害を治療する方法を提供する。この方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボキサミド化合物を投与して障害を治療することを含む。この化合物は、セクション II において上述される、結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドであり得る。

【0089】

特定の実施形態では、本化合物は結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド多形形態Aである。特定の実施形態では、本化合物は結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド多形形態Bである。特定の実施形態では、本化合物は結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド多形形態Cである。特定の実施形態では、本化合物は結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド水和物形態Dである。

【0090】

特定の実施形態において、障害は、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症である。特定の実施形態において、障害は、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症である。他の特定の実施形態において、障害はゴーシェ病である。特定の実施形態において、障害はパーキンソン病である。特定の実施形態において、障害はレビー小体病である。特定の実施形態において、障害は認知症である。特定の実施形態において、障害は、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、およびアルツハイマー病のレビー小体型バリエーションからなる群から選択される認知症である。特定の実施形態において、障害は多系統萎縮症である。

【0091】

特定の実施形態において、障害は、パニック障害、社会性不安障害、または全般性不安障害などの不安障害である。

【0092】

ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、多系統萎縮症、てんかん、双極性障害、統合失調症、不安障害、大うつ病、多発性嚢胞腎、2型糖尿病、開放隅角緑内障、多発性硬化症、子宮内膜症、多発性骨髄腫の治療における化合物の有効性は、これらの疾患に対する有用性を評価するために、および／または以下の実施例に記述されるように、例えばグルコセレブロシダーゼ（G c a s e）の活性化について、当技術分野で公知のアッセイにおいて化合物を試験することによって評価され得る。

【0093】

特定の実施形態において、患者はヒトである。

【0094】

上記の説明では、特定の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボキサミド化合物を使用して様々な障害を治療する方法に関する複数の実施形態が説明されている。本願は、具体的には実施形態のすべての組み合わせを企図する。例えば、本発明は、治療有効量の結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド多形形態 A の治療有効量を投与することにより、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療する方法を企図する。また、本発明は、治療有効量の結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド多形形態 B の治療有効量を投与することにより、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療する方法を企図する。

【0095】

薬物の医学的使用および製造

本発明の他の態様は、本明細書に記載の障害の治療で使用される本明細書に記載の化合物および組成物に関する。本発明の他の態様は、本明細書に記載の障害を治療するための薬物の製造における、本明細書に記載の化合物または組成物の使用に関する。

【0096】

併用療法

本発明は、本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルカルボキサミド化合物の投与と、これらの治療薬の相互作用から有益な作用を提供することが意図される、特定の治療計画の一部としての第2作用薬 (a g e n t) の投与と、を含む、併用療法を包含する。組み合わせの有益な作用は、治療薬の組み合わせから生じる、薬物動態学的または薬力学的相互作用を含み得る。

【0097】

ゴーシェ病の治療に使用する例示的な第2作用薬としては、タリグルセラーゼアルファ、ベラグルセラーゼアルファ、エリグルスタット、およびミグルスタットが挙げられる。パーキンソン病の治療において使用するための例示的な第2作用薬としては、グルコシルセラミドシンターゼ阻害剤（例えば、イビグルスタット）、酸性セラミダーゼ阻害剤（例えば、カルモフル）、酸性スフィンゴミエリナーゼ活性化剤、レボドパ、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン、アポモルヒネ、またはそれらの塩が挙げられる。併用療法で使用するためのさらなるグルコシルセラミドシンターゼ阻害剤としては、例えば、国際特許出願公開WO 2015/089067、WO 2014/151291、WO 2014/043068、WO 2008/150486、WO 2010/014554、WO 2012/129084、WO 2011/133915、WO 2010/091164；米国特許9126993、米国特許8961959、米国特許8940776、米国特許8729075、および米国特許8309593；および米国特許出願公開US 2014/0255381およびUS 2014/0336174（これらは参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているものが挙げられる。併用療法で使用するためのさらなる酸性セラミダーゼ阻害剤としては、例えば、国際特許出願公開WO 2015/173168およびWO 2015/173169（これらはそれぞれ参照により本明細書に組み入れられる）に記載されて

いるものが挙げられる。

【0098】

I V. 医薬組成物

本発明は、本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物、例えば結晶性の5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、その医薬組成物は好ましくは、1つまたは複数の薬学的に許容される担体（添加剤）および／または希釈剤と共に配合された、上述の置換シクロヘキシルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物を治療有効量で含む。以下に詳述されるように、本発明の医薬組成物は具体的には、以下の：（1）経口投与、例えば、水薬（水性または非水性溶液または懸濁液）、錠剤（例えば、頬側、舌下、および／または全身吸収を目的とした剤形）、ボラス、粉剤、顆粒、舌に適用するペースト；（2）例えば、滅菌溶液または懸濁液、または徐放性配合物としての、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注入による非経口投与；（3）局所適用、例えば、クリーム、軟膏、または徐放性パッチまたは皮膚に適用されるスプレー；（4）例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとしての腔内または直腸内投与；（5）舌下投与；（6）点眼；（7）経皮的投与；または（8）経鼻投与；ために適応された形状など、固形状または液状で投与するために配合され得る。

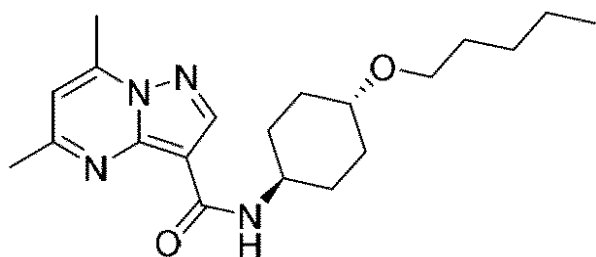
10

【0099】

特定の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体および以下の式

20

【化21】



を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、結晶形態の本化合物は、以下の回折角（ 2θ ）：5.7±0.2、11.5±0.2、11.8±0.2、および12.8±0.2でピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、次の回折角（ 2θ ）：5.7±0.2、11.5±0.2、11.8±0.2、12.8±0.2、17.2±0.2、18.7±0.2、19.6±0.2、22.3±0.2、および27.3±0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態において、結晶形態の本化合物は、以下の回折角（ 2θ ）：5.7±0.2、12.8±0.2、14.4±0.2、および17.1±0.2でピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、以下の回折角（ 2θ ）：5.7±0.2、12.8±0.2、14.4±0.2、17.1±0.2、22.3±0.2、23.0±0.2および27.2±0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

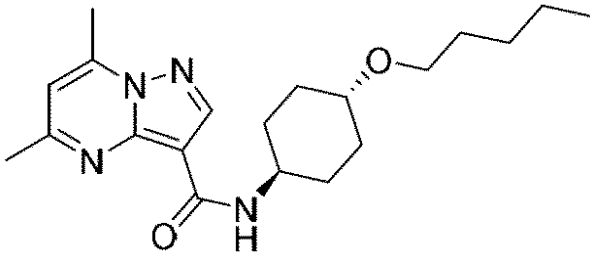
30

40

【0100】

特定の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体と、Table 1に示される回折角 2θ 、場合により面間距離 d および相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージで表される）で表されるX線粉末回折パターンを示す次式

【化 2 2】

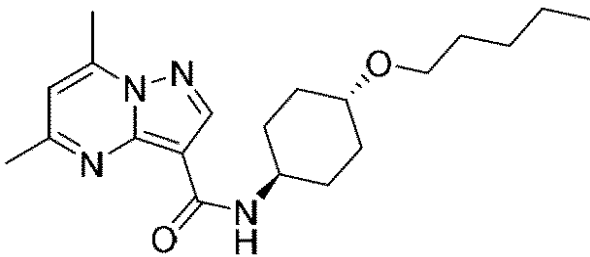


を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、医薬組成物は、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度がX線粉末回折パターンの最も強いピークに対して、少なくとも20%であることをさらに特徴とする。

【0101】

さらに他の実施形態において、本発明は、図5に示されるものと実質的に同じX線粉末回折パターンによって特徴付けられる、以下の式

【化 2 3】

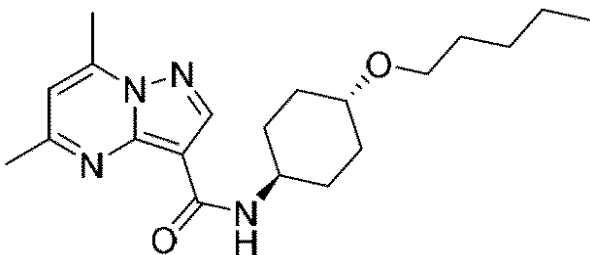


を有する結晶形態の医薬的に許容される担体および化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0102】

特定の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される担体と、Table 2に示される回折角 2θ および場合により相対強度（パーセンテージとして表される）で表されるX線粉末回折パターンを示す以下の式

【化 2 4】

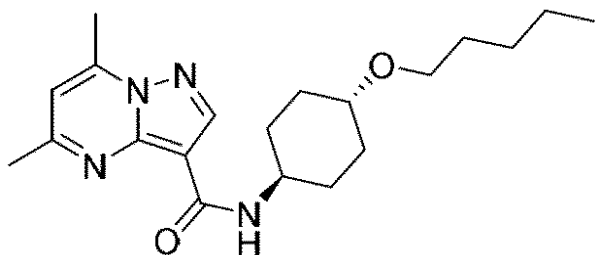


を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、医薬組成物はさらに、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度が、X線粉末回折パターンで最も強いピークに対して少なくとも20%であるという特徴によって特徴付けられる。

【0103】

さらに他の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体および以下の式

【化 2 5】



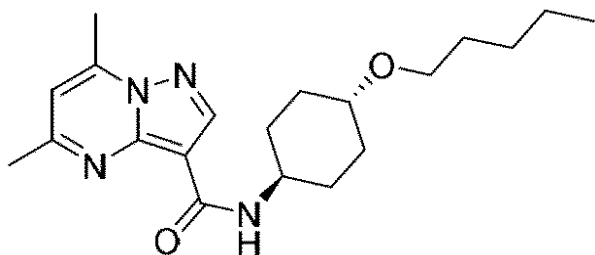
を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供し、結晶多形形態は単斜晶系で存在し、 $P2_1/c$ 空間群を有し、場合によりTable 3に記載されている結晶学的単位格子パラメーターによってさらに特徴付けられる。

10

【0104】

さらに他の実施形態では、本発明は、医薬的に許容される担体と、図7に示すものと実質的に同じX線粉末回折パターンを特徴とする、以下の式

【化 2 6】



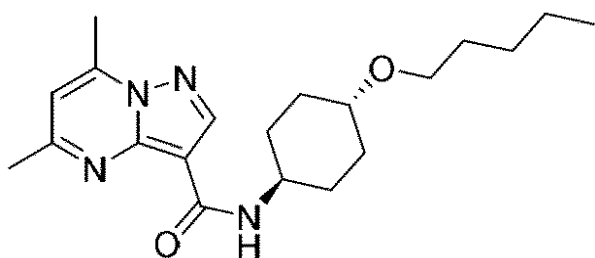
20

を有する結晶形態の化合物とを含む医薬組成物を提供する。

【0105】

特定の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体および以下の式

【化 2 7】



30

を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、結晶形態の本化合物は、以下の回折角 (2θ) : 4.0 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、および 16.2 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、以下の回折角 (2θ) : 4.0 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 12.3 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、以下の回折角 (2θ) : 4.2 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 および 12.4 ± 0.2 でピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、この結晶形態の化合物は、次の回折角 (2θ) : 4.2 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 および 23.0 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

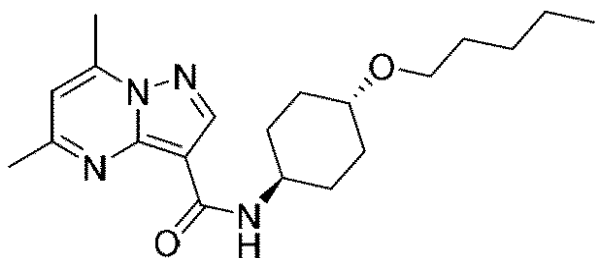
40

【0106】

50

特定の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体と、Table 4に示される回折角 2θ 、場合により面間距離 d および相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージで表される）で表される X 線粉末回折パターンを示す次式

【化 28】



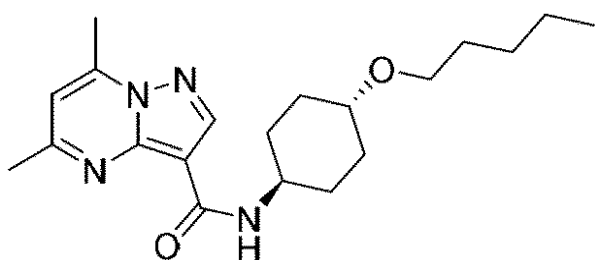
10

を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、医薬組成物はさらに、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度が X 線粉末回折パターンの最も強いピークに対して、少なくとも 20% であるという特徴によってさらに特徴付けられる。

【0107】

さらに他の実施形態において、本発明は、医薬的に許容される担体と、図 1 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを特徴とする、以下の式

【化 29】



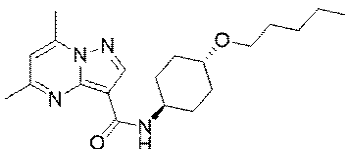
20

を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0108】

特定の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体と、Table 5に示される回折角 2θ および場合により相対強度（パーセンテージで表される）で表される粉末 X 線回折パターンを示す、次式

【化 30】



を有する結晶形態の化合物とを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、医薬組成物は、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度が X 線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも 20% であるという特徴によってさらに特徴付けられる。

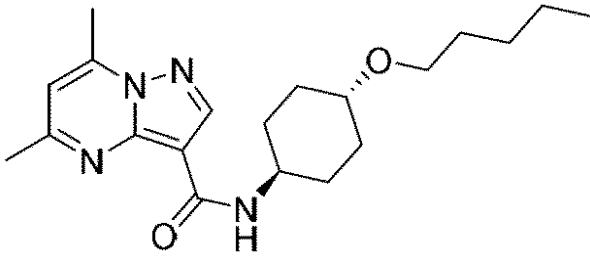
【0109】

特定の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される担体、および以下の式

30

40

【化 3 1】

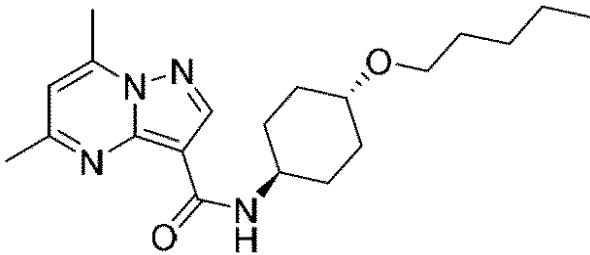


を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供し、結晶多形形態は単斜晶系で存在し、 $P2_1/c$ 空間群を有し、場合によりさらにTable 6に示す結晶学的単位格子パラメーターによって特徴付けられる。

【0 1 1 0】

さらに他の実施形態において、本発明は、医薬的に許容される担体、および図3に示されるものと実質的に同じX線粉末回折パターンを特徴とする以下の式

【化 3 2】

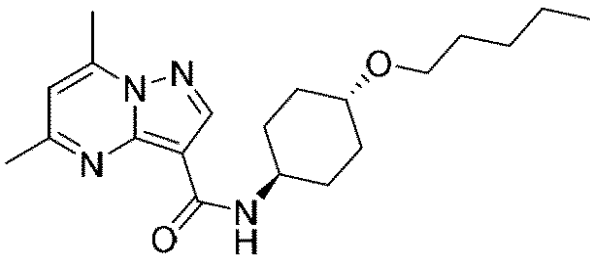


を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0 1 1 1】

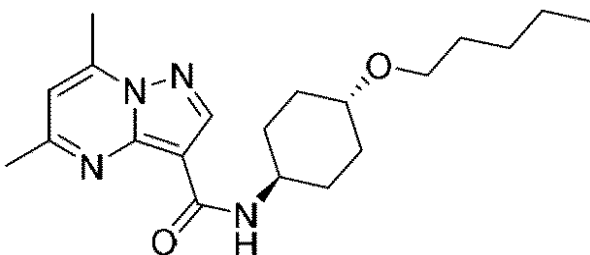
特定の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される担体および以下の式

【化 3 3】



を有する、以下の回折角 (2θ) : 4.9 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、および 26.4 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折パターンを示す結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される担体および以下の式

【化 3 4】

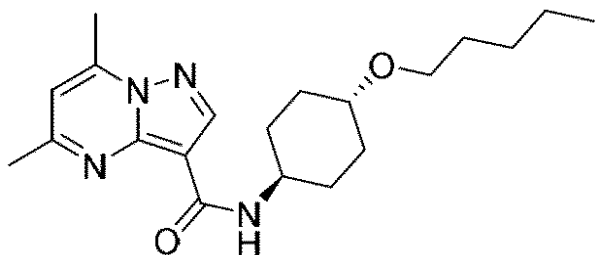


を有する、以下の回折角（ 2θ ）： 4.9 ± 0.2 、 7.1 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 および 12.4 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0112】

特定の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体と、Table 7 に示される回折角 2θ 、場合により相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージで表される）で表される X 線粉末回折パターンを示す次式

【化 35】



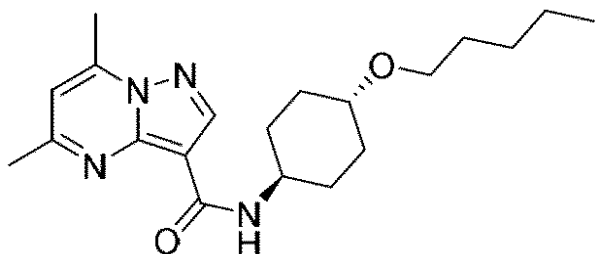
10

を有する結晶形態の化合物とを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、医薬組成物はさらに、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度が、X 線粉末回折パターンで最も強いピークに対して少なくとも 20% であるという特徴によって特徴付けられる。

【0113】

さらに他の実施形態では、本発明は、医薬的に許容される担体、および図 10 に示すものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを特徴とする、以下の式

【化 36】



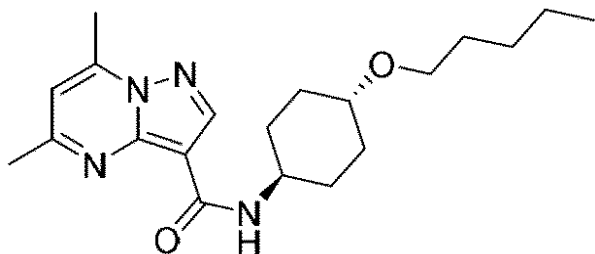
30

を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0114】

特定の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される担体および以下の式

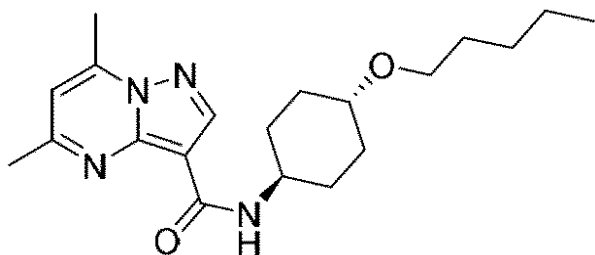
【化 37】



40

を有する、以下の回折角（ 2θ ）： 3.8 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、 14.1 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、および 26.1 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す結晶形態の化合物とを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される担体および以下の式

【化 3 8】



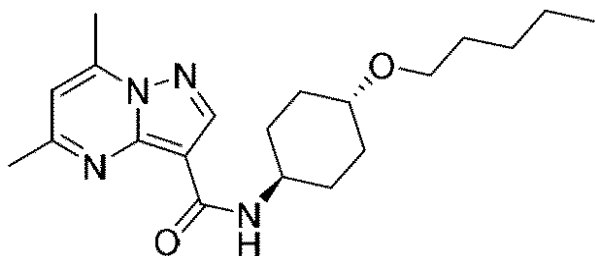
を有する、以下の回折角（ 2θ ）： 3.8 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.4 ± 0.2 、および 14.1 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す結晶形態の化合物とを含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、医薬組成物は、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度が、X 線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも 20 % であるという特徴によってさらに特徴付けられる。

10

【0115】

特定の実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体と、Table 8 に示される回折角 2θ 、場合により相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージで表される）で表される X 線粉末回折パターンを示す次式

【化 3 9】



20

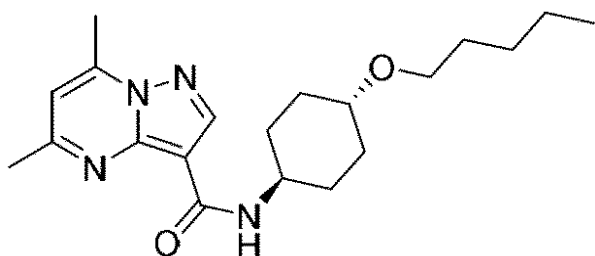
を有する結晶形態の化合物とを含む医薬組成物を提供する。

【0116】

さらに他の実施形態において、本発明は、医薬的に許容される担体、および図 12 に示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを特徴とする以下の式

30

【化 4 0】



40

を有する結晶形態の化合物を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、前記回折角（ 2θ ）でのピークの相対強度が、X 線粉末回折パターンの最も強いピークに対して少なくとも 20 % であるという特徴によってさらに特徴付けられる。

【0117】

本明細書で使用される、「治療有効量」という用語は、医学的処置に適用可能な合理的な利益／リスク比で、動物の細胞の少なくとも亜集団において目的の治療効果を生じるのに有効な、化合物、物質、または本発明の化合物を含む組成物の量を意味する。

【0118】

「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内にあり、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なく、合理的な利益／リスク比

50

と釣り合って、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適している、化合物、物質、組成物および／または剤形を意味するために本明細書において用いられる。

【0119】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味および香料剤、保存剤および酸化防止剤も、組成物中に存在し得る。

【0120】

薬学的に許容される酸化防止剤としては：（１）水溶性酸化防止剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等；（２）油溶性酸化防止剤、例えばアスコルビン酸パルミテート、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）、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロール等；および（３）金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸等が挙げられる。

【0121】

本発明の製剤としては、経口、経鼻、局所（頬および舌下など）、直腸内、腔内投与および／または非経口投与に適したものが挙げられる。製剤は便利なことには、単位剤形で存在することができ、薬学分野でよく知られているいずれかの方法によって製造することができる。単一剤形を製造するために担体材料と合わせることができる活性成分の量は、治療されるホスト、個々の投与形式に応じて異なる。

【0122】

単一剤形を製造するために担体材料と合わせることができる活性成分の量は一般に、治療効果を生む化合物の量である。一般に、１００パーセントのうち、この量は、活性成分約０．１～約９９パーセントの範囲であり、好ましくは約５～約７０パーセント、最も好ましくは約１０～約３０パーセントの範囲であろう。

【0123】

特定の実施形態において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、およびポリマー担体、例えば、ポリエステルおよびポリ無水物からなる群から選択される賦形剤と、本発明の化合物と、を含む。特定の実施形態において、前述の製剤によって、本発明の化合物は経口で生物学的利用可能である。

【0124】

これらの製剤または組成物の製造方法は、本発明の化合物を担体、任意に１つまたは複数の補助（accessory）成分と合わせるステップを含む。一般に、製剤は、均一かつ密接に、本発明の化合物を液体担体、または細かく砕かれた固形担体、またはその両方と合わせられ、次いで必要であれば、生成物を成形することによって製造される。

【0125】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、口内錠、粉剤、顆粒剤の形をとることができ、あるいは水性もしくは非水性溶液中の溶液または懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤またはシロップ剤として、またはトローチ錠（pastille）（ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアカシアなどの不活性ベースを使用した）として、かつ／またはうがい薬等としての形をとることができ、それぞれが、活性成分として本発明の化合物を所定の量で含有する。本発明の化合物は、ポーラス、舐剤またはペーストとしても投与され得る。

【0126】

経口投与用の本発明の固形剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣丸、粉剤、顆粒、トローチ等）において、活性成分は、クエン酸ナトリウムまたはケイ酸二カルシウム、および／または以下の：（１）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸；（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルジネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖および／またはアカシアなど；（３）グリセロールなどの湿潤剤；（４）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カ

10

20

30

40

50

ルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム；（５）パラフィンなどの溶解遅延剤；（６）第４級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、およびポロキサマーおよびラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤；（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、および非イオン性界面活性剤など；（８）カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤；（９）滑沢剤、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、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、およびその混合物；（１０）着色剤；および（１１）クロスボビドンまたはエチルセルロースなどの放出制御剤；のうちのいずれかなど、１種または複数種の薬学的に許容される担体と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合には、医薬組成物は緩衝剤も含み得る。同様なタイプの固形組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いた、ソフトおよびハードシェルゼラチンカプセルにおいて充填剤としても用いられ得る。

10

【０１２７】

錠剤は、任意に１種または複数種の補助成分を用いて圧縮または成形によって製造され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤を使用して製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機械で成形することによって製造することができる。

20

【０１２８】

腸溶コーティングおよび製剤化分野で既知の他のコーティングなど、コーティングおよびシェルを有する、本発明の錠剤、および他の固形剤形、例えば糖衣丸、カプセル剤、丸剤および顆粒を任意に、スコア（score）または製造することもできる。例えば、所望の放出プロファイルを提供するために様々な割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リボソームおよび／または微小球を使用して、その中の活性成分の徐放または放出制御を提供するように、それらを製剤化することもできる。それらは、迅速放出用に製剤化してもよく、例えば凍結乾燥することができる。それらは、例えば、細菌捕獲フィルターを通した濾過によって、または滅菌水に溶解することができる滅菌固形組成物の形で滅菌剤、あるいは使用直前に他の注射可能な滅菌媒体を組み込むことによって滅菌することもできる。これらの組成物は任意に、不透明化剤（opacifying agent）を含有してもよく、１種または複数種の活性成分のみを放出するか、または１種または複数種の活性成分を胃腸管の特定の部分で優先的に、任意に遅延様式で放出する組成であることもできる。使用することができる包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分は、上述の賦形剤のうちの１つまたは複数を用いて、しかるべき場合に、マイクロカプセル封入形態にすることもできる。

30

【０１２９】

本発明の化合物を経口投与するための液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、オイル（特に、綿実、落花生、トウモロコシ、小麦胚芽、オリーブ、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびその混合物などを含有し得る。

40

【０１３０】

不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味、香味、着色、香料および保存剤などの補助剤も含み得る。

【０１３１】

50

活性化合物に加えて、懸濁液は、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶質セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントゴム、およびその混合物を含有し得る。

【0132】

直腸内または膣内投与のための本発明の医薬組成物の製剤は、坐剤として表され、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチレートを含む1種または複数種の適切な非刺激性賦形剤または担体と、本発明の1種または複数種の化合物を混合することによって製造することができ、かつ室温で固形であるが、体温では液体であり、したがって直腸または膣の空洞内で融解し、活性化合物を放出する。

10

【0133】

膣内投与に適した本発明の製剤としては、当技術分野で適当であることが知られている、かかる担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤も挙げられる。

【0134】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性化合物は、無菌条件下にて薬学的に許容される担体と、必要な場合には保存剤、緩衝剤、または噴射剤と混合され得る。

【0135】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、動物および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカントゴム、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはその混合物などの賦形剤を含有し得る。

20

【0136】

粉末剤およびスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレー剤はさらに、クロロフルオロ炭化水素およびブタンおよびプロパンなどの揮発性未置換炭化水素など、慣用の噴射剤を含有し得る。

30

【0137】

経皮パッチは、本発明の化合物の、体への制御送達を提供する更なる利点を有する。かかる剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または分散することによって製造することができる。皮膚全体への化合物のフラックスを高めるために、吸収促進剤も使用することができる。かかるフラックスの速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散することによって制御することができる。

【0138】

眼科製剤、眼の軟膏、粉末剤、液剤等もまた、本発明の範囲内であると企図される。

【0139】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される滅菌等張性水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン、または使用前に注射可能な滅菌溶液または分散系中に溶かれる、滅菌粉末と併せて本発明の1つまたは複数の化合物を含み、糖、アルコール、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、意図するレシピエントの血液と製剤を等張性にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る。

40

【0140】

本発明の医薬組成物において用いられ得る、適切な水性または非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、および適切なその混合物、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティング材料を使用することによって、分散液の場合には必要とされる粒径の維

50

持によって、かつ界面活性剤を使用することによって維持することができる。

【0141】

これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などの補助剤も含有し得る。対象に対する微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等を含ませることによって保証される。糖類、塩化ナトリウム等の等張化剤を組成物中に含有させることが望ましい場合もある。さらに、注射可能な薬剤形態の持続性吸収は、ノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅らせる作用物質を含有させることによって達成され得る。

【0142】

場合によっては、薬物の作用を持続させるために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶質または非晶質物質の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで結晶サイズおよび結晶形に応じて異なる。代替方法としては、非経口的に投与される薬物形態の遅延吸収は、オイル賦形剤中に薬物を溶解または懸濁することによって達成される。

【0143】

注射可能なデポー形態は、リラクチドーポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって製造される。薬物とポリマーの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度をコントロールすることができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ無水物が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、体の組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても製造される。

【0144】

本発明の化合物が薬剤として、ヒトおよび動物に投与される場合、それ自体で投与することもできるし、あるいは薬学的に許容される担体と併せて、活性成分を例えば、0.1～99%（より好ましくは、10～30%）含有する医薬組成物として投与することができる。

【0145】

本発明の製剤は、経口的に、非経口的に、局所的に、または直腸内に投与され得る。それらは当然のことながら、それぞれの投与経路に適した形で投与される。例えば、それらは、錠剤またはカプセル剤の形で、注射、吸入、点眼液、軟膏、坐剤当によって投与され、注射、点滴または吸入による投与；ローションまたは軟膏による局所的投与；および坐剤による直腸内投与が挙げられる。経口投与が好ましい。

【0146】

本明細書で使用される「非経口投与」および「非経口的に投与される」というフレーズは、経腸的および局所投与以外の投与形式、通常は注射による投与を意味し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節内、眼窩内、心腔内、皮内、腹腔内、気管内、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内および胸骨内注射および注入が挙げられる。

【0147】

本明細書で使用される「全身投与」、「全身的に投与される」、「末梢性投与」および「末梢的に投与される」というフレーズは、患者のシステムに入り、したがって代謝および他の同様なプロセスにかけられるような、中枢神経系内に直接適用される以外の化合物、薬物または他の物質の投与、例えば皮下投与を意味する。

【0148】

これらの化合物は、経口、経鼻（例えば、スプレーとして）、経直腸、腔内、非経口、槽内および局所投与によって、粉末、軟膏もしくは液滴として、例えば頬側および舌下投与など適切な投与経路によって、治療のためヒトおよび他の動物に投与され得る。

【0149】

選択される投与経路に関わらず、適切な水和物形で使用され得る本発明の化合物、およ

10

20

30

40

50

び／または本発明の医薬組成物は、当技術分野で公知の従来の方法によって薬学的に許容される剤形へと製剤化される。

【0150】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性であることなく、特定の患者、組成物および投与形式に対して、所望の治療反応を達成するのに有効である量の活性成分が得られるように変化し得る。

【0151】

選択される投薬量レベルは、用いられる本発明の特性の化合物、またはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる特定の化合物の排出または代謝速度、吸収の速度および程度、治療の期間、用いられる特定の化合物と併せて使用される他の薬物、化合物および／または物質、年齢、性別、体重、症状、全身の健康状態および治療される患者の前の病歴、および医療分野で既知の同様な因子など、様々な因子に応じて異なる。

10

【0152】

当技術分野の通常の知識を有する医師または獣医師であれば、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで医薬組成物において用いられる本発明の化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで、投薬量を徐々に増やすこともできる。

【0153】

20

一般に、本発明の化合物の適切な1日量は、治療効果を生むのに有効な最低投与量である、化合物の量である。かかる有効用量は一般に、上述の因子に応じて異なる。好ましくは、この化合物は、約0.01～約200mg/kg、さらに好ましくは約0.1～約100mg/kg、またさらに好ましくは約0.5～約50mg/kgにて投与される。本明細書に記載の化合物が他の作用物質（例えば、感作剤として）と共に同時投与される場合、有効量は、その作用物質が単独で使用される場合よりも低い。

【0154】

所望の場合には、活性化合物の有効な1日量は、任意に単位剤形で、その日全体を通して適切な間隔にて別々に、2、3、4、5、6回以上の副用量として投与され得る。好ましい投与は、1日1回の投与である。

30

【0155】

V. 医療用途で使用するためのキット

本発明の他の態様は、障害を治療するためのキットを提供する。このキットは：i) ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症などの医学的障害を治療するための説明書；およびii) 本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物、例えば結晶性の5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド；を含んでなる。このキットは、前記医療疾患、例えば、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症の治療に有効な、本明細書に記載の結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジニルカルボキサミド化合物、例えば結晶性の5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドをある量で含有する1つまたは複数の単位剤形を備え得る。

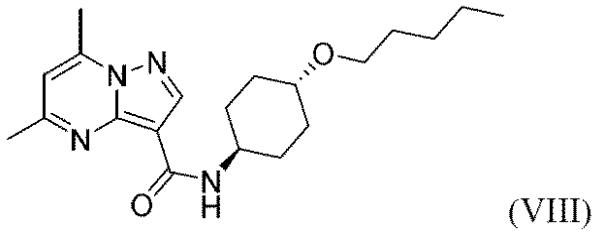
40

【0156】

VI. 化合物の製造方法

本発明の別の態様は、以下の式

【化 4 1】



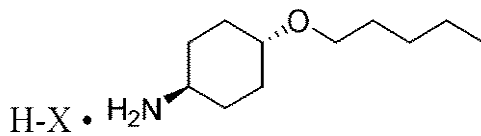
を有する結晶形態の化合物を製造するための方法を含む、化合物の製造方法を提供する。

【0157】

10

1つの方法において、本方法は、式 (IV) :

【化 4 2】

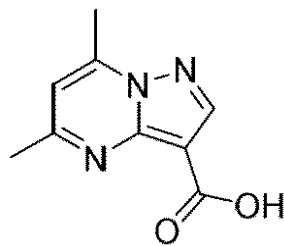


(式中、Xはアニオンである)

で示される化合物を式 (VII) :

【化 4 3】

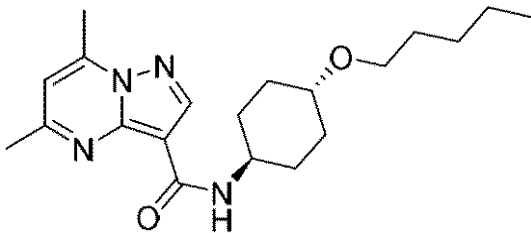
20



で示される化合物と反応させて式 (VIII) :

【化 4 4】

30



で示される化合物を生成することを含んでなる。

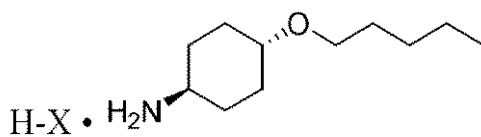
【0158】

A. 式 (IV) で示される化合物の合成

以下のセクションでは、式 (IV) :

【化 4 5】

40



(式中、Xはアニオンである)

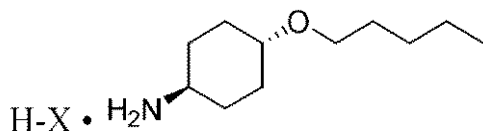
で示される化合物を作成するための2つの方法について説明する。

【0159】

I. 方法1

式 (IV) :

【化 4 6】

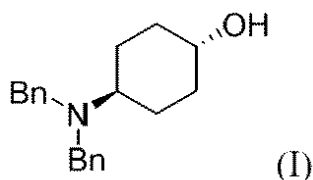


(式中、Xはアニオンである)

で示される化合物を製造するための第1の方法において、本方法は、以下を含んでなる：

(a) 式 (I)：

【化 4 7】

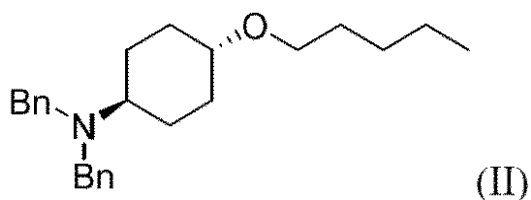


10

で示される化合物、塩基、および溶媒を混合して反応混合物を生成する；

(b) n-ペンチルアルキル化剤（例えば、n-ペンチルハライド、n-ペンチルスルホネート、またはn-ペンチルホスフェート）を反応混合物に添加して、式 (II)：

【化 4 8】

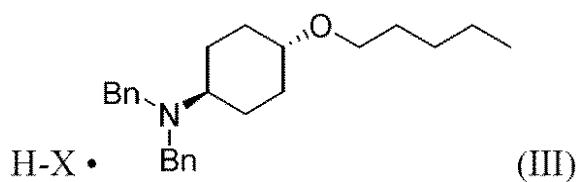


20

で示される化合物を生成する；

(c) 式 (II) で示される化合物を酸HXに曝露して、式 (III)：

【化 4 9】



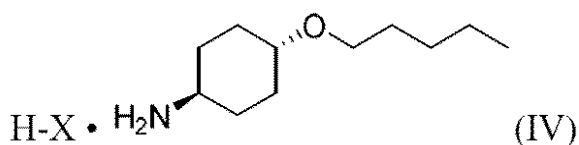
30

(式中、Xはアニオンである)

で示される化合物を得る；および

(d) 式 (III) で示される化合物を水素化条件に曝して、式 (IV)：

【化 5 0】



40

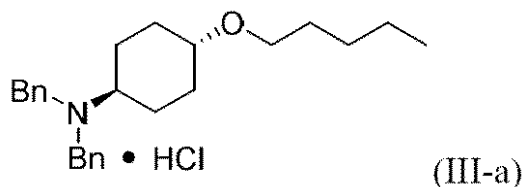
(式中、Xはアニオンである)

で示される化合物を得る。

【0160】

特定の実施形態では、式 (III) で示される化合物は、式 (III-a)：

【化 5 1】



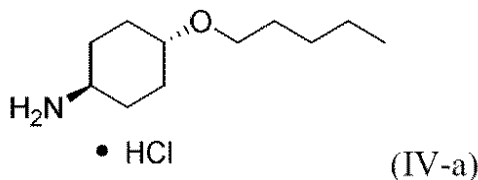
で示される化合物である。

【0 1 6 1】

特定の実施形態では、式 (I V) で示される化合物は、式 (I V-a) :

10

【化 5 2】



で示される化合物である。

【0 1 6 2】

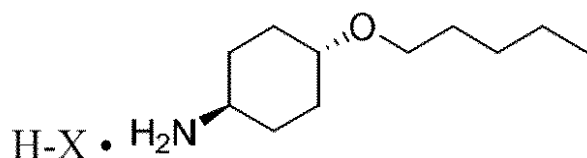
上記の方法は、以下で説明するように、ステップ (a) の塩基、ステップ (a) の溶媒、ステップ (c) の酸、ステップ (d) の水素化条件などの追加の特徴によってさらに特徴付けられる。

20

【0 1 6 3】

より具体的には、式 (I V) :

【化 5 3】



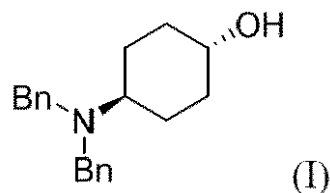
(式中、X はアニオンである)

30

で示される化合物を製造する方法において、本方法は以下を含んでなる :

(a) 式 (I) :

【化 5 4】

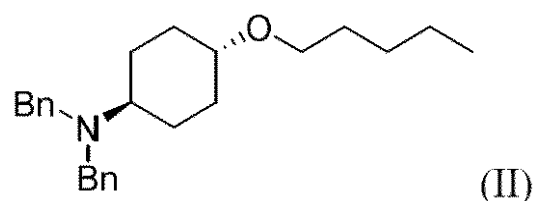


で示される化合物、塩基、および溶媒を混合して反応混合物を生成する ;

40

(b) 反応混合物に臭化 n-ペンチルを添加して式 (I I) :

【化 5 5】

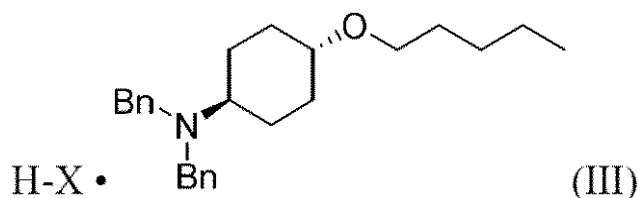


で示される化合物を生成する ;

(c) 式 (I I) で示される化合物を酸 H X に曝露して、式 (I I I) :

50

【化 5 6】



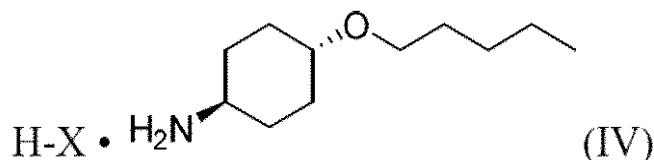
(式中、Xはアニオンである)

で示される化合物を得る；および

(d) 式 (I I I) で示される化合物を水素化条件に曝して、式 (I V) :

10

【化 5 7】



(式中、Xはアニオンである)

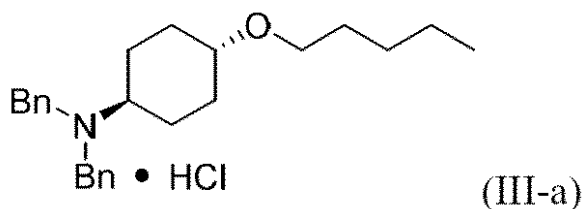
で示される化合物を得る。

【0 1 6 4】

特定の実施形態では、式 (I I I) で示される化合物は、式 (I I I - a) :

20

【化 5 8】



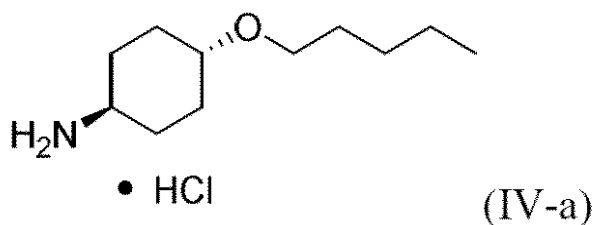
で示される化合物である。

【0 1 6 5】

特定の実施形態では、式 (I V) で示される化合物は、式 (I V - a) :

30

【化 5 9】



で示される化合物である：

【0 1 6 6】

40

上記の方法は、以下で説明するように、ステップ (a) の塩基、ステップ (a) の溶媒、ステップ (c) の酸、ステップ (d) の水素化条件などの追加の特徴によってさらに特徴付けられる。

【0 1 6 7】

a. ステップ (a) および (b)

特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基は、金属水素化物、金属炭酸塩、金属重炭酸塩、または金属アルコキシド (例えば、金属ブトキシド) である。特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基は、金属水素化物、金属炭酸塩、または金属重炭酸塩である。特定の実施形態において、ステップ (a) における塩基は、金属水素化物または金属アルコキシド (例えば、金属ブトキシド) である。特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基

50

は金属水素化物である。特定の実施形態では、ステップ（a）の塩基は、水素化ナトリウムまたはカリウムt-ブトキシドである。特定の実施形態では、ステップ（a）の塩基は水素化ナトリウムである。

【0168】

特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、極性の非プロトン性有機溶媒である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはそれらの混合物である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、または1,4-ジオキサンである。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドである。特定の実施形態において、ステップ（a）における溶媒は、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルスルホキシドとテトラヒドロフランの混合物である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒はジメチルスルホキシドである。特定の実施形態において、ステップ（a）における溶媒は、ジメチルアセトアミドである。

10

【0169】

特定の実施形態において、ステップ（a）における反応混合物の温度は、約35℃未満である。特定の実施形態において、ステップ（b）における反応混合物の温度は、約35℃未満である。特定の実施形態において、ステップ（a）および（b）における反応混合物の温度は、独立して、約35℃未満である。特定の実施形態において、ステップ（a）および（b）における反応混合物の温度は、独立して、約0℃～約35℃の範囲である。

20

【0170】

b. ステップ（c）

特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは鉱酸である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、またはリン酸である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは塩酸である。特定の他の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、有機カルボン酸化合物である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、安息香酸、またはニトロ安息香酸である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、有機スルホン酸化合物である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはニトロベンゼンスルホン酸である。特定の他の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、安息香酸、ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはニトロベンゼンスルホン酸である。

30

【0171】

特定の実施形態では、ステップ（c）で式（I I）で示される化合物を酸HXに曝露するステップは、式（I I）で示される化合物に酸HXおよび（C₁ - 4 アルキル）-CO₂ - （C₁ - 4 アルキル）溶媒を含む溶液を加えることを含む。特定の実施形態では、ステップ（c）において式（I I）で示される化合物を酸HXに曝露するステップは、式（I I）で示される化合物に酸HXおよび酢酸エチルを含有する溶液を添加することを含む。

40

【0172】

c. ステップ（d）

特定の実施形態において、ステップ（d）における水素化条件は、水素化触媒および水素源を含む。特定の実施形態では、水素化触媒は、炭素上の水酸化パラジウム、炭素上のパラジウム、またはランーニッケルである。特定の実施形態では、水素化触媒は、炭素上の水酸化パラジウムである。特定の実施形態では、水素化触媒は炭素上のパラジウムである。特定の実施形態では、水素源は、水素ガス、ギ酸アンモニウム、またはシクロヘキセ

50

ンである。特定の実施形態では、水素源は水素ガスである。

【0173】

特定の実施形態では、水素化条件は、アルコール、トルエン、エーテル（例えば、THFおよびMBTE）、またはそれらの混合物を含有する溶媒をさらに含む。特定の実施形態では、溶媒は飽和脂肪族アルコールである。特定の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、またはそれらの混合物である。特定の実施形態では、溶媒はメタノールである。特定の実施形態では、溶媒はエタノールである。

【0174】

特定の実施形態では、水素化条件は、(i) ほぼ大気圧または(ii) 大気圧より高い（例えば、最大約1 MPa）条件で行われる。特定の実施形態では、水素化条件は、約20℃から約60℃の範囲の温度で行われる。特定の実施形態では、水素化条件は、約20℃～約25℃の範囲の温度で行われる。特定の実施形態では、水素化は、ほぼ大気圧で行われる。特定の実施形態において、水素化は、約0.8 MPaの水素圧で行われる。特定の実施形態において、水素化条件は、約50℃の温度で約0.8 MPaの水素圧で行われる。特定の実施形態では、水素化条件は、ほぼ大気圧で、約20℃～約25℃の範囲の温度で行われる。

10

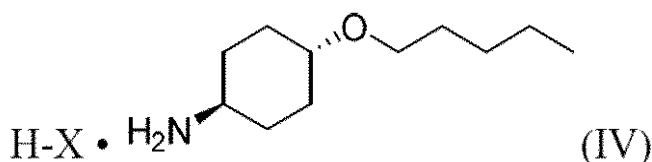
【0175】

II. 方法2

式(IV)：

20

【化60】



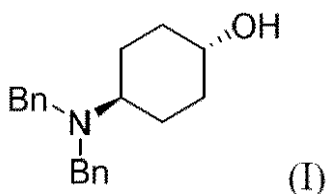
（式中、Xはアニオンである）

で示される化合物を製造するための第2の方法において、本方法は以下を含む：

(a) 式(I)：

【化61】

30

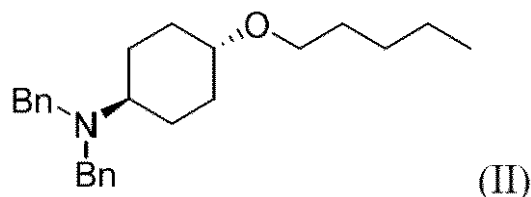


で示される化合物、塩基、および溶媒を混合して反応混合物を生成する；

(b) n-ペンチルアルキル化剤（例えば、n-ペンチルハライド、n-ペンチルスルホネート、またはn-ペンチルホスフェート）を反応混合物に添加して、式(II)：

【化62】

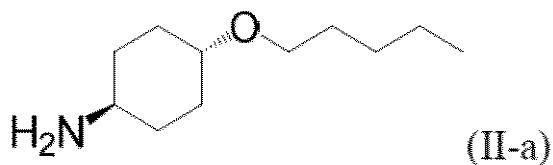
40



で示される化合物を生成する；

(c) 式(II)で示される化合物を水素化条件に曝して式(II-a)：

【化 6 3】

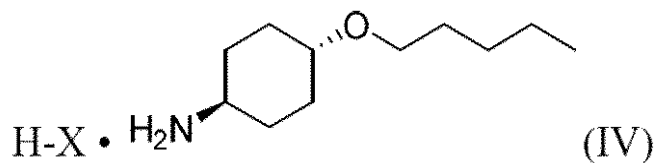


で示される化合物を得る；および

(d) 式 (I I - a) で示される化合物を酸 H X に曝露して、式 (I V)：

【化 6 4】

10



(式中、X はアニオンである)

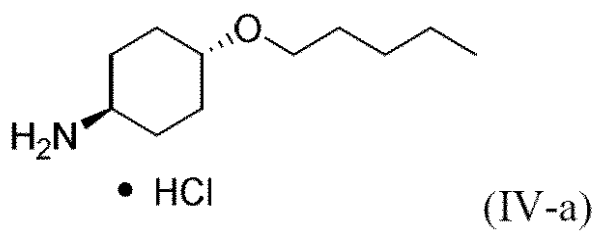
で示される化合物を得る。

【0 1 7 6】

特定の実施形態では、式 (I V) で示される化合物は、式 (I V - a)：

【化 6 5】

20



で示される化合物である。

【0 1 7 7】

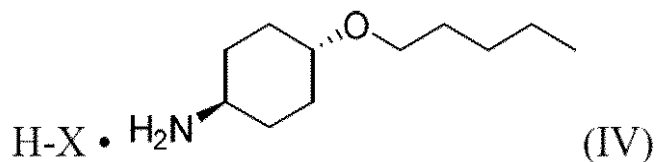
上記の方法は、ステップ (a) の塩基、ステップ (a) の溶媒、ステップ (c) の水素化条件、およびステップ (d) の酸、ステップ (d) の水素化条件などの追加の特徴によってさらに特徴付けられる。

30

【0 1 7 8】

より具体的には、式 (I V)：

【化 6 6】



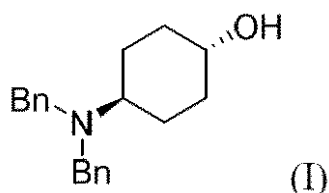
(式中、X はアニオンである)

40

で示される化合物を製造する方法は以下を含む：

(a) 式 (I)：

【化 6 7】

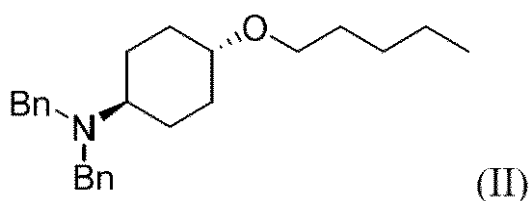


で示される化合物、塩基、および溶媒を混合して反応混合物を生成する；

50

(b) 反応混合物に臭化 n-ペンチルを添加して式 (I I) :

【化 6 8】

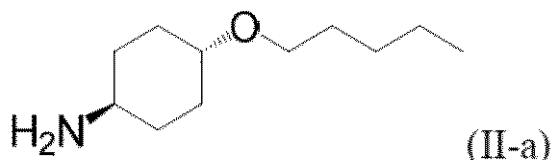


で示される化合物を生成する ;

(c) 式 (I I) で示される化合物を水素化条件に曝して式 (I I-a) :

10

【化 6 9】

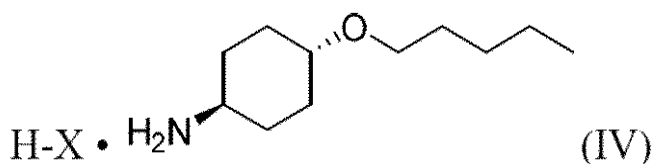


で示される化合物を得る ; および

(d) 式 (I I-a) で示される化合物を酸 H X に曝露して、式 (I V) :

【化 7 0】

20



(式中、X はアニオンである)

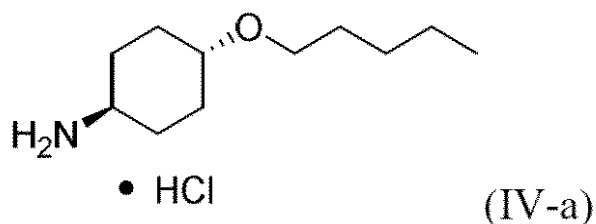
で示される化合物を得る。

【0 1 7 9】

特定の実施形態では、式 (I V) で示される化合物は、式 (I V-a) :

【化 7 1】

30



で示される化合物である。

【0 1 8 0】

上記の方法は、ステップ (a) の塩基、ステップ (a) の溶媒、ステップ (c) の水素化条件、およびステップ (d) の酸、ステップ (d) の水素化条件などの追加の特徴によってさらに特徴付けられる。

40

【0 1 8 1】

a. ステップ (a) および (b)

特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基は、金属水素化物、金属炭酸塩、金属重炭酸塩、または金属アルコキシド (例えば、金属ブトキシド) である。特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基は、金属水素化物、金属炭酸塩、または金属重炭酸塩である。特定の実施形態において、ステップ (a) における塩基は、金属水素化物または金属アルコキシド (例えば、金属ブトキシド) である。特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基は金属水素化物である。特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基は、水素化ナトリウムまたはカリウム t-ブトキシドである。特定の実施形態では、ステップ (a) の塩基は

50

水素化ナトリウムである。

【0182】

特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、極性の非プロトン性有機溶媒である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、またはそれらの混合物である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、または1，4-ジオキサンである。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドである。特定の実施形態において、ステップ（a）における溶媒は、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、またはそれらの混合物である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒は、ジメチルスルホキシドとテトラヒドロフランの混合物である。特定の実施形態では、ステップ（a）の溶媒はジメチルスルホキシドである。特定の実施形態において、ステップ（a）における溶媒は、ジメチルアセトアミドである。

10

【0183】

特定の実施形態において、ステップ（a）における反応混合物の温度は、約35℃未満である。特定の実施形態において、ステップ（b）における反応混合物の温度は、約35℃未満である。特定の実施形態において、ステップ（a）および（b）における反応混合物の温度は、独立して、約35℃未満である。特定の実施形態において、ステップ（a）および（b）における反応混合物の温度は、独立して、約0℃～約35℃の範囲である。

20

【0184】

b. ステップ（c）

特定の実施形態において、ステップ（d）における水素化条件は、水素化触媒および水素源を含む。特定の実施形態では、水素化触媒は、炭素上の水酸化パラジウム、炭素上のパラジウム、またはランネーニッケルである。特定の実施形態では、水素化触媒は、炭素上の水酸化パラジウムである。特定の実施形態では、水素化触媒は炭素上のパラジウムである。特定の実施形態では、水素源は、水素ガス、ギ酸アンモニウム、またはシクロヘキセンである。特定の実施形態では、水素源は水素ガスである。

【0185】

特定の実施形態では、水素化条件は、アルコール、トルエン、エーテル（例えば、THFおよびMBTE）、またはそれらの混合物を含有する溶媒をさらに含む。特定の実施形態では、溶媒は飽和脂肪族アルコールである。特定の実施形態では、溶媒は、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、またはそれらの混合物である。特定の実施形態では、溶媒はメタノールである。特定の実施形態では、溶媒はエタノールである。

30

【0186】

特定の実施形態では、水素化条件は、（i）ほぼ大気圧または（ii）大気圧より高い（例えば、最大約1MPa）条件で行われる。特定の実施形態では、水素化条件は、約20℃から約60℃の範囲の温度で行われる。特定の実施形態では、水素化条件は、約20℃～約25℃の範囲の温度で行われる。特定の実施形態では、水素化は、ほぼ大気圧で行われる。特定の実施形態において、水素化は、約0.8MPaの水素圧で行われる。特定の実施形態において、水素化条件は、約50℃の温度で約0.8MPaの水素圧で行われる。特定の実施形態では、水素化条件は、ほぼ大気圧で、約20℃～約25℃の範囲の温度で行われる。

40

【0187】

c. ステップ（d）

特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは鉱酸である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、またはリン酸である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは塩酸である。特定の他の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、有機カルボン酸化合物である。特定の実施形態では、ステップ（c

50

）の酸HXは、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、安息香酸、またはニトロ安息香酸である。特定の他の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、有機スルホン酸化合物である。特定の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはニトロベンゼンスルホン酸である。特定の他の実施形態では、ステップ（c）の酸HXは、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、安息香酸、ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはニトロベンゼンスルホン酸である。

【0188】

特定の実施形態では、ステップ（c）で式（II）で示される化合物を酸HXに曝露するステップは、式（II）で示される化合物に酸HXおよび（C₁ - 4 アルキル）-CO₂ - （C₁ - 4 アルキル）溶媒を含む溶液を加えることを含む。特定の実施形態では、ステップ（c）において式（II）で示される化合物を酸HXに曝露するステップは、式（II）で示される化合物に酸HXおよび酢酸エチルを含有する溶液を添加することを含む。

10

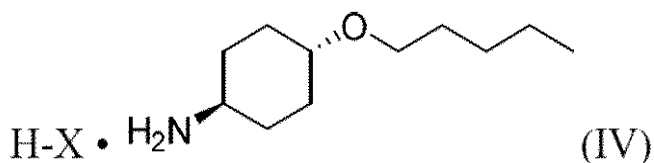
【0189】

B. 式（I）で示される化合物の製造方法（式（IV）で示される化合物を製造するための出発物質）

このセクションでは、式（IV）：

【化72】

20

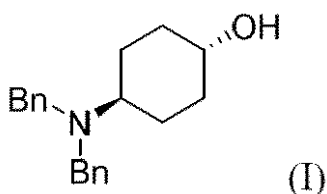


（式中、Xはアニオンである）

で示される化合物を製造するために上記の方法1および2で使用する出発物質である式（I）：

【化73】

30



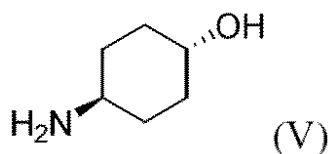
で示される化合物の合成について説明する。

【0190】

簡単に述べると、式（V）：

【化74】

40



で示される化合物を塩基（B）および溶媒（S）の存在下で臭化ベンジルと混合して式（I）で示される化合物を生成する。

【0191】

特定の実施形態では、塩基（B）は、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、または重炭酸セシウムである。特定の実施形態では、塩基（B）は炭酸カリウムである。

50

【0192】

特定の実施形態では、溶媒（S）は、極性の非プロトン性有機溶媒である。特定の実施形態では、溶媒（S）は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、または1，4-ジオキサンである。特定の実施形態では、溶媒（S）はジメチルホルムアミドである。

【0193】

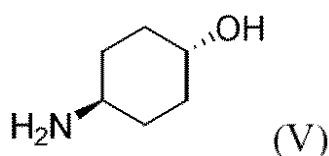
特定の実施形態では、式（I）で示される化合物を生成するステップは、約35℃未満の温度で行われる。

【0194】

特定の他の実施形態において、本方法は、塩基（B）および溶媒（S）の存在下で、式（V）：

10

【化75】



で示される化合物および置換臭化ベンジルを混合して、少なくとも1つの置換基を含むBn基を有する式（I）で示される化合物を生成することをさらに含む。

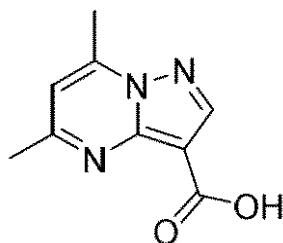
【0195】

20

C. 式（VII）で示される化合物の合成

このセクションでは、式（VII）：

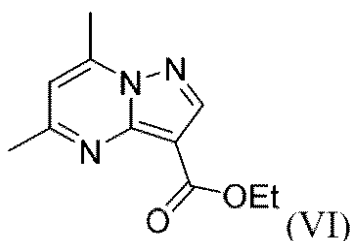
【化76】



30

で示される化合物の合成について説明する。この方法は、酸と溶媒の存在下で3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルをペンタン-2，4-ジオンと混合して、式（VI）：

【化77】



40

で示される化合物を生成することを含む。

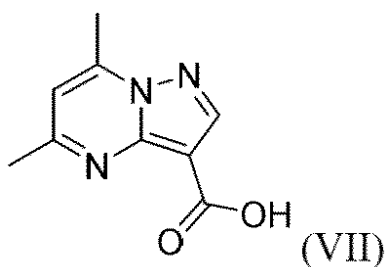
【0196】

特定の実施形態では、酸は氷酢酸である。特定の実施形態では、溶媒はトルエンである。

【0197】

特定の実施形態では、本方法はさらに、式（VI）で示される化合物を水酸化ナトリウムと混合して、式（VII）

【化 7 8】



で示される化合物を生成することをさらに含む。

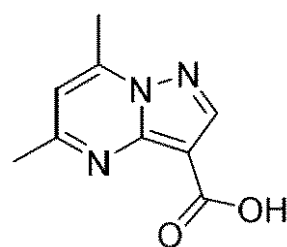
10

【0198】

D. 式 (VII) で示される化合物の合成

式 (VII) で示される化合物は、溶媒 (S1) の存在下で式 (I)

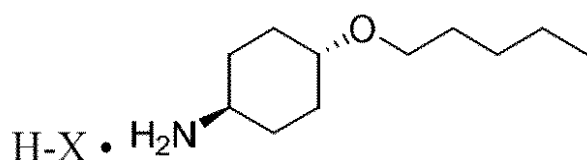
【化 7 9】



20

で示される化合物をアミドカップリング試薬と混合してアミドカップリング反応混合物を形成した後、式 (I)

【化 8 0】

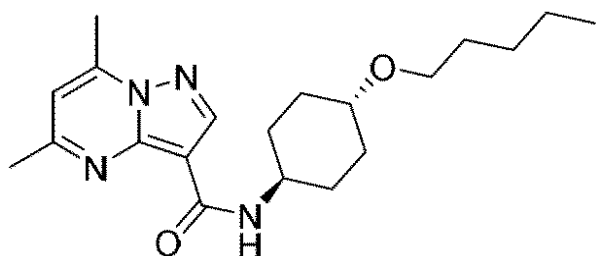


(式中、X はアニオンである)

30

で示される化合物を、アミドカップリング反応混合物に添加して、式 (VII)

【化 8 1】



40

で示される化合物を含む混合物を生成する。

【0199】

特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、ウロニウムアミドカップリング試薬、ホスホニウムアミドカップリング試薬、またはカルボジイミドを含む。特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、ウロニウムアミドカップリング試薬を含む。特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) を含む。特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) を含む。特定の他の実施形態では、アミドカップリング試薬は、ホスホ

50

ニウムアミドカップリング試薬を含む。特定の実施形態において、アミドーカップリング試薬は、ベンゾトリアゾールー1-イルオキシートリス（ジメチルアミノ）-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、ベンゾトリアゾールー1-イルオキシートリピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）、またはプロモトリピロリジノーホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBrOP）を含む。特定の実施形態では、アミドカップリング試薬はカルボジイミドを含む。特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）を含む。N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）；または1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）を含む。特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）を含む。特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4-6-トリオキシド（T3P）を含む。特定の実施形態において、アミドカップリング試薬は、O-（7-アザベンゾトリアゾールー1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）または1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）を含む。特定の実施形態では、カップリング反応に添加剤を加えて、反応を加速する。特定の実施形態では、添加剤は、2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド（HOPPO）である。特定の実施形態では、添加剤は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を含む。特定の実施形態では、添加剤は、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（HOAt）を含む。特定の実施形態では、添加剤はN-ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）を含む。

10

20

【0200】

特定の実施形態では、アミドカップリング試薬は、塩基をさらに含む。特定の実施形態において、アミドカップリング試薬は、ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）、トリエチルアミン、またはN-メチルモルホリンをさらに含む。特定の実施形態において、アミドカップリング試薬は、ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）をさらに含む。

【0201】

特定の実施形態では、溶媒（S1）は、極性の非プロトン性有機溶媒である。特定の実施形態では、溶媒（S1）は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはジメチルスルホキシドを含む。特定の実施形態では、溶媒（S1）はジメチルホルムアミドを含む。

30

【0202】

特定の実施形態において、アミドーカップリング反応混合物の温度は、約30℃未満である。

【0203】

E. 式（VII）で示される化合物の結晶形態を作製する方法

式（VII）で示される化合物の結晶形態は、様々な方法によって生成し得ることを発見した。

【0204】

I. 水性混合物からの沈殿による結晶性の固体としての式（VII）で示される化合物の製造

式（VII）で示される化合物の結晶形態を作製するための1つの方法では、セクションCで生成した式（VII）で示される化合物を含む混合物に水を加えて、式（VII）で示される化合物を結晶性の固体として得ることを含む。特定の実施形態では、添加される水の体積は、式（VII）で示される化合物を含有する混合物の体積の約0.5から約3倍の範囲である。特定の実施形態では、添加される水の体積は、式（VII）で示される化合物を含有する混合物の体積にほぼ等しい。

40

【0205】

特定の実施形態では、本方法はさらに以下のステップを含む：

50

(i) 式(VIII)で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離し、それにより式(VIII)の単離された結晶性の本化合物を得る；および

(ii) 式(VIII)の単離された結晶性の化合物を、溶媒(S2)中の水の体積とジメチルホルムアミドの体積比が3:1~5:1である、水とジメチルホルムアミドを含む溶媒(S2)で1回以上洗浄し、式(VIII)の精製された単離された結晶性の化合物を得る。

【0206】

特定の実施形態では、式(VIII)の精製された単離された結晶性の化合物は、以下の回折角(2θ): 4.0 $\pm$ 0.2、10.9 $\pm$ 0.2、12.3 $\pm$ 0.2、16.2 $\pm$ 0.2、20.2 $\pm$ 0.2、21.1 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、24.7 $\pm$ 0.2、27.6 $\pm$ 0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、式(VIII)の精製された単離された結晶性の化合物は、以下の回折角(2θ): 4.2 $\pm$ 0.2、10.9 $\pm$ 0.2、11.5 $\pm$ 0.2、12.4 $\pm$ 0.2、16.3 $\pm$ 0.2、21.5 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、22.4 $\pm$ 0.2、22.9 $\pm$ 0.2および23.0 $\pm$ 0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

【0207】

特定の実施形態において、式(VIII)の精製された単離された結晶性の本化合物は、以下の回折角(2θ): 5.7 $\pm$ 0.2、11.5 $\pm$ 0.2、11.8 $\pm$ 0.2、12.8 $\pm$ 0.2、17.2 $\pm$ 0.2、18.7 $\pm$ 0.2、19.6 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、および27.3 $\pm$ 0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。特定の実施形態では、式(VIII)の精製された単離結晶性の化合物は、以下の回折角(2θ): 5.7 $\pm$ 0.2、12.8 $\pm$ 0.2、14.4 $\pm$ 0.2、17.1 $\pm$ 0.2、22.3 $\pm$ 0.2、23.0 $\pm$ 0.2および27.2 $\pm$ 0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

【0208】

特定の実施形態では、式(VIII)の精製された単離された結晶性の化合物は、以下の回折角(2θ): 3.8 $\pm$ 0.2、7.6 $\pm$ 0.2、9.4 $\pm$ 0.2、14.1 $\pm$ 0.2、22.1 $\pm$ 0.2、22.9 $\pm$ 0.2、および26.1 $\pm$ 0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

【0209】

II. アルカンとエステル化合物、または他の溶媒系を含む混合物からの沈殿による結晶性の固体としての式(VIII)で示される化合物の製造

このセクションでは、結晶多形形態A、B、Cおよび結晶性の水和物形態Dを製造するための様々な方法について説明する。

【0210】

(a) 結晶多形形態A

以下のプロトコルを使用して、結晶多形形態Aを製造することができる。この方法は、以下のステップを含む。

(i) セクションCで生成した式(VIII)で示される化合物を固体の形態で単離し、それにより式(VIII)の単離された化合物を得る；

(ii) 式(VIII)の単離された化合物をC₅ - ₈アルカンおよび(C₁ - ₄アルキル) - CO₂ - (C₁ - ₄アルキル)と混合して混合物とした後、この混合物を少なくとも65℃の温度に加熱して、加熱された混合物を得る；

(iii) 加熱された混合物の温度が55℃未満になるようにステップ(ii)の加熱された混合物を冷却して、冷却された混合物を得る；

(iv) ステップ(iii)の冷却された混合物をエージングして、結晶性の固体の形態の式(VIII)で示される化合物を得る；および

(v) 式(VIII)で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離して、式(VIII)の単離された結晶性の化合物を得る。

【0211】

特定の実施形態では、 $C_5 - 8$ アルカンはヘプタンである。特定の実施形態では、 $(C_1 - 4 \text{ アルキル}) - CO_2 - (C_1 - 4 \text{ アルキル})$ は酢酸エチルである。特定の実施形態では、式 (V I I I) の単離された結晶性の化合物は、以下の回折角 (2θ): 5.7 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.7 ± 0.2 、 19.6 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、および 27.3 ± 0.2 でピークを含む X 線粉末回折パターンを示す。

【0212】

(b) 結晶多形形態 B

以下のプロトコルを使用して、結晶多形形態 B を製造することができる。この方法は、以下のステップを含む：

(i) セクション C で生成した式 (V I I I) で示される化合物を固体の形態で単離し、それにより式 (V I I I) の単離された化合物を得る；

(i i) 式 (V I I I) の単離された化合物を $(C_1 - 4 \text{ アルキル}) - CO_2 - (C_1 - 4 \text{ アルキル})$ エステル、飽和脂肪族アルコール、または $(C_1 - 4 \text{ アルキル}) - CO - (C_1 - 4 \text{ アルキル})$ ケトン溶媒に約 $20^\circ C$ ~ 約 $50^\circ C$ の範囲の温度で溶解し、混合物を形成する。

(i i i) ステップ (i i) の混合物にアルカン溶媒を添加し、混合物を約 $0^\circ C$ ~ 約 $25^\circ C$ の温度まで冷却させる。

(i v) ステップ (i i i) の冷却された混合物をエージングして、結晶性の固体の形態の式 (V I I I) で示される化合物を得る；および

(v) 式 (V I I I) で示される化合物を第 1 の結晶性の固体の形態で単離して、式 (V I I I) の単離された第 1 の結晶性の化合物、すなわち形態 B を得る。

【0213】

特定の実施形態では、 $C_5 - 8$ アルカンはヘプタンである。特定の実施形態では、 $C_5 - 8$ アルカンはメチルシクロヘキサンである。特定の実施形態では、 $(C_1 - 4 \text{ アルキル}) - CO_2 - (C_1 - 4 \text{ アルキル})$ は酢酸エチルである。特定の実施形態では、 $(C_1 - 4 \text{ アルキル}) - CO_2 - (C_1 - 4 \text{ アルキル})$ は酢酸ブチルである。特定の実施形態では、飽和アルコールは、1-ペンタノールである。特定の実施形態では、飽和アルコールはイソペンタノールである。特定の実施形態では、 $(C_1 - 4 \text{ アルキル}) - CO - (C_1 - 4 \text{ アルキル})$ はメチルエチルケトンである。特定の実施形態では、 $(C_1 - 4 \text{ アルキル}) - CO - (C_1 - 4 \text{ アルキル})$ はメチルイソブチルケトン (M I B K) である。特定の実施形態において、式 (V I I I) の単離された結晶性の化合物は、以下の回折角 (2θ): 4.2 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.5 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 および 23.0 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折パターンを示す。

【0214】

(c) 結晶多形形態 A

以下のプロトコルを使用して、結晶性の多形形態 B から結晶性の多形形態 A を製造することができる。この方法は、以下のステップを含む：

(i) 式 (V I I I) の単離された第 1 の結晶性の化合物、すなわち形態 B を約 $40^\circ C$ の温度で酢酸エチルに溶解し、それにより混合物を形成する；

(i i) ステップ (i) の混合物にヘプタンを加え、混合物を約 $75^\circ C$ の温度に加熱する；

(i i i) ステップ (i i) の混合物を約 $50^\circ C$ に冷却し、式 (V I I I) の単離された第 2 の化合物の種晶を加え、それによりシード混合物を生成する；

(i v) ステップ (i i i) のシード混合物をエージングして、式 (V I I I) で示される化合物を第 2 の結晶性の固体の形態で得る；および

(v) 式 (V I I I) で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離して、式 (V I I I) の単離された第 2 の結晶性の化合物、すなわち形態 A を得る。

【0215】

特定の実施形態では、式(V I I I)の単離された第2の結晶性の化合物は、以下の回折角(2θ): 5.7±0.2、12.8±0.2、14.4±0.2、17.1±0.2、22.3±0.2、23.0±0.2および27.2±0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

【0216】

(d) 結晶多形形態C

以下のプロトコルを使用して、結晶多形形態Aから結晶多形形態Cを製造することができる。この方法は、以下のステップを含む:

(i) 式(V I I I)の単離された第2の結晶性の化合物、すなわち形態Aを、約50℃の温度で水混和性溶媒に溶解し、それにより混合物を形成する;

(ii) ステップ(i)の混合物に水を加える;および

(iii) 式(V I I I)で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離して、式(V I I I)の単離された第3の結晶性の化合物、すなわち形態Cを得る。

【0217】

特定の実施形態では、ステップ(i)において、水混和性溶媒は酢酸である。特定の実施形態では、ステップ(i)において、水混和性溶媒はトブタノールである。

【0218】

特定の実施形態では、ステップ(iii)は、凍結乾燥を用いて実施される。

【0219】

特定の実施形態において、式(V I I I)の単離された第3の結晶性の化合物は、以下の回折角(2θ): 4.9±0.2、7.1±0.2、9.9±0.2、12.4±0.2、14.9±0.2、15.1±0.2、19.9±0.2、20.4±0.2、および26.4±0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

【0220】

(e) 結晶性の水和物形態D

以下のプロトコルを使用して、結晶多形形態Bから結晶性の水和物形態Dを製造することができる。この方法は、以下のステップを含む:

(i) 式(V I I I)の単離された結晶性の化合物を水に加え、それにより混合物を形成する;

(ii) ステップ(i)の混合物をエージングする;および

(iii) 式(V I I I)で示される化合物を結晶性の固体の形態で単離して、式(V I I I)の単離された第4の結晶性の化合物、すなわち形態Dを得る。

【0221】

特定の実施形態では、式(V I I I)の単離された結晶性の化合物を、約20℃~約40℃の範囲の温度で水に加える。特定の実施形態において、式(V I I I)の単離された結晶性の化合物は、約20℃、約25℃、約30℃、約35℃、または40℃の温度で水に添加する。特定の実施形態において、式(V I I I)の単離された結晶性の化合物は、約25℃の温度で水に添加する。特定の実施形態では、式(V I I I)の単離された結晶性の化合物は、式(V I I I)の単離された第1の結晶性の化合物、すなわち形態Bである。特定の実施形態では、式(V I I I)の単離された結晶性の化合物は、式(V I I I)の単離された第2の結晶性の化合物、すなわち形態Aである。特定の実施形態では、式(V I I I)の単離された結晶性の化合物は、式(V I I I)の単離された第3の結晶性の化合物、すなわち形態Cである。

【0222】

特定の実施形態では、式(V I I I)の単離された第4の結晶性の化合物は、以下の回折角(2θ): 3.8±0.2、7.6±0.2、9.4±0.2、14.1±0.2、22.1±0.2、22.9±0.2、および26.1±0.2にピークを含むX線粉末回折パターンを示す。

【0223】

上記の記述は、結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ[1,5-a]ピリミジニルカル

10

20

30

40

50

ボキサミド化合物、結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニルカルボキサミド化合物を含む組成物、結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニルカルボキサミド化合物を製造する方法、結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニルカルボキサミド化合物を使用する方法、およびキットを含む、本発明の複数の実施形態が記載されている。本願では具体的に、態様および実施形態のすべての組み合わせおよび順列を企図する。例えば、本発明は、結晶性の5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形態Aを治療有効量で投与することによって、ヒトの患者におけるゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療することを企図する。さらに、例えば本発明は、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療するためのキットであって、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療するための説明書；およびii) 本明細書に記載する結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニルカルボキサミド化合物、例えば、結晶性の5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形態Aを含んでなるキットを企図する。また、本発明は、結晶性の5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形態Bを治療有効量で投与することによって、ヒトの患者におけるゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療することを企図する。さらに、例えば本発明は、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療するためのキットであって、ゴーシェ病、パーキンソン病、レビー小体病、認知症、または多系統萎縮症を治療するための説明書；およびii) 本明細書に記載する結晶性の置換シクロヘキシルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニルカルボキサミド化合物、例えば、結晶性の5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形態Bを含んでなるキットを企図する。

10

20

30

【実施例】

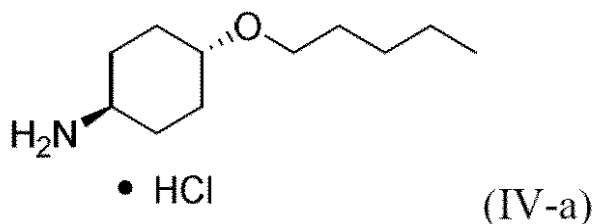
【0224】

ここに記載した本発明は、以下の実施例を参照することによってさらに容易に理解され、実施例は、本発明の特定の態様および実施形態を単に説明するために記載するものであり、本発明の限定を意図するものではない。

実施例 1

TRANS-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサミニウムクロリドの調製(式(IV-A)で示される化合物)

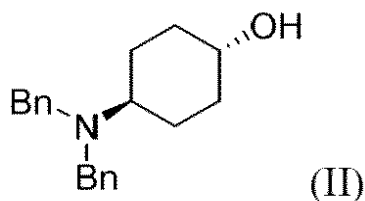
【化82】



40

ステップ1 trans-N, N-ジベンジル-4-アミノシクロヘキサノール(式(I))で示される化合物)の調製

【化 8 3】



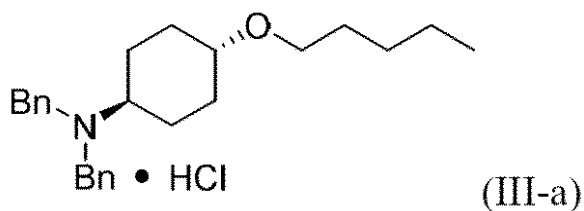
【0 2 2 5】

10℃に冷却した13.2 LのDMF中の4.20 kgのトランス-4-アミノシクロヘキサノール（式（I）で示される化合物、36.5 mol）と15.1 kgの炭酸カリウム（109.4 mol；3.0当量）のスラリーに、13.7 kgの臭化ベンジル（80.2 mol；2.2当量）を、温度を25～30℃の範囲に保ちながら、1.5時間かけて加えた。混合物をこの温度でさらに3時間攪拌し、800 mLのメタノールを加えた。混合物をさらに30分間攪拌した後、50 Lの水および32 LのMTBEを加えた。層を分離し、水層をさらに21 LのMTBEで抽出した。合わせた有機抽出物を8 kgの硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、ケーキを12 LのMTBEで洗浄した。MTBE溶液を真空下で約22 Lの総体積に濃縮した。次に、得られたスラリーに石油エーテル26 Lを加えた後、石油エーテルを減圧除去した。次に、得られたスラリーを別の26 Lの石油エーテルで希釈した後、石油エーテルを真空で除去した。次いで、得られたスラリーに、石油エーテル60 Lを加えた。得られたスラリーを20～25℃で1.5時間攪拌してから濾過した。固形物を24 Lの石油エーテルで2回洗浄し、50℃で5時間真空乾燥した。合計9.1 kgの式（II）で示される化合物が82%の収率で得られた（純度を補正）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.19 (m, 10H), 3.61 (s, 4H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.99 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.26-1.14 (m, 2H)

ステップ2 trans-N, N-ジベンジル-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキサミニウムクロリド（式（III-a）で示される化合物）の調製

【化 8 4】



【0 2 2 6】

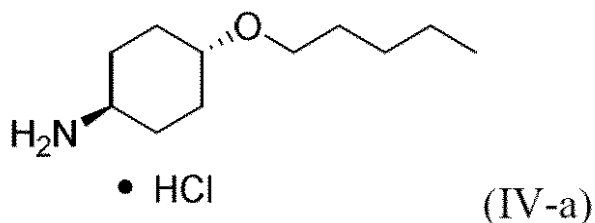
10℃の32 LのDMA中の4.00 kgのトランス-N, N-ジベンジル-4-アミノシクロヘキサノール（ステップ1の式（II）で示される化合物、13.52 mmol）の溶液に、2.16 kgの水素化ナトリウム（60 wt %；54.0 mol；4.0当量）を窒素雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を20～25℃で30分間攪拌した後、温度を25～35℃の範囲に保ちながら、臭化ベンジル8.16 kg（54.1 mol；4.0当量）を滴下した。得られた混合物を25～30℃で5時間攪拌し、10～15℃に冷却した後、温度を15℃未満に保つために2.0 Lの水をゆっくりと加えた。さらに2 Lの水を加えた後、透明な溶液が得られた。溶液を60 Lの水と30 LのMTBEの間で分配し、層を分離した。水層を20 LのMTBEで抽出した。合わせた有機抽出物を水30 Lで2回洗浄した。10 Lの飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した後、6 kgの硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾過し、10 LのMTBEで洗浄した。合わせた濾液を真空下でほぼ乾燥するまで濃縮した。得られた残留物に、EtOAc中のHClの1 M溶液15 Lを加えた。得られたスラリーを2時間攪拌した後、濾過した。固形物を

10 LのMTBEで洗浄し、50℃で6時間真空乾燥した。合計5.1 kgの式(III-a)で示される化合物が88%の収率で得られた(純度を補正)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.67 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 4.44 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 13.3, 5.9 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

ステップ3 trans-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサニウムクロリド(式(IV-a)で示される化合物)の調製
【化85】

10



【0227】

100 Lのメタノール中の20.0 kgのトランス-N, N-ジベンジル-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサニウムクロリド(ステップ2の式III-aで示される化合物、純度94 wt%、46.7 mol)と2.0 kgの20 wt% Pd(OH)₂/Cを大気圧で室温にて20時間水素化した後、1 kgのセライトで濾過した。ケーキを7.5 Lのメタノールで洗浄した。合わせた濾液をほぼ乾燥まで濃縮した。残留物に、45~50℃で150 LのMTBEを添加した。得られたスラリーを3時間かけて10℃に冷却し、さらに1時間攪拌した後、濾過した。固形物を15 LのMTBEで洗浄し、45℃で10時間真空乾燥した。合計8.3 kgの式(IV-a)で示される化合物が80%の収率で得られた(純度を補正)。

20

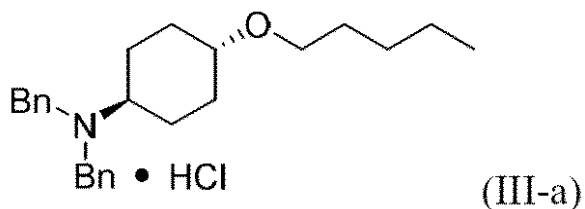
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.20 (br s, 3H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (tt, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.50-1.12 (m, 10H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

30

【0228】

実施例2 TRANS-N, N-ジベンジル-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサニウムクロリド(式(III-a)で示される化合物)の調製(別法)

【化86】



40

300 mLの乾燥DMSOと300 mLの乾燥THFの混合物中の100 gのトランス-N, N-ジベンジル-4-アミノシクロヘキサノール(実施例1(ステップ1)の式(II))で示される化合物、338 mmol)と205 gの臭化ペンチル(1.36 mol; 4.0当量)の溶液を0℃~5℃の範囲の温度に冷却した。得られた混合物に、乾燥DMSO 300 mLと乾燥THF 300 mLの混合物中のカリウムtert-ブトキシド153 g(1.35 mol; 4.0当量)の溶液を、反応温度を5℃未満に維持しながら2時間かけてゆっくりと加えた。得られた混合物をさらに1時間攪拌した後、反応混合物の温度を0℃~5℃の範囲に維持しながら、400 mLの水を加えた。反応混合物をさらに15分間攪拌した後、反応混合物中の層を静置させた。次いで、有機層を分離し、水層

50

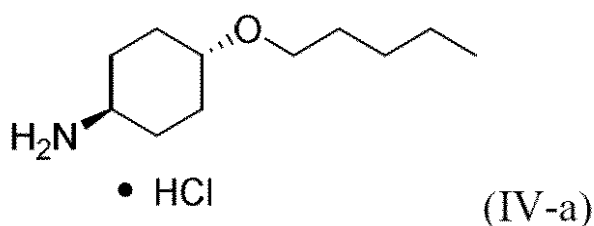
を200 mLのトルエンで抽出した。合わせた有機層を、 2×200 mLの12% w t / w t のNaCl水溶液および200 mLの飽和NaCl溶液で洗浄した。次いで、得られた有機層を減圧下での蒸留により約400 mLの総体積に濃縮して、混合物を生成した。この混合物に800 mLのトルエンを加え、得られた溶液を減圧下での蒸留により総量約800 mLに濃縮して、残留THFおよび水を除去した。得られた溶液に、EtOAc中のHClの1 M溶液100 mLを加えた。得られたスラリーを室温で2時間攪拌してから濾過した。固体をトルエン200 mLで洗浄し、50 °Cで6時間真空乾燥した。合計118 gの表題化合物が85%の収率で得られた（純度を補正）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.67 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 4.44 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 13.3, 5.9 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

10

【0229】

実施例3 TRANS-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサニウムクロリド(式(I V-A)で示される化合物)の調製(別法)

【化87】



20

エタノール500 mL中の、実施例2の式(III-a)で示される化合物100 g (245 mmol、純度を補正)と10 wt % Pd/C触媒3 gの混合物を、50 °Cにて1 MPaの水素圧で8時間水素化した。反応混合物を室温に冷却した後、反応混合物をセライトで濾過した。フィルターケーキを100 mLのエタノールで洗浄した。濾液を合わせて、減圧下での蒸留により約200 mLの総体積に濃縮した。次いで、得られた混合物に500 mLのトルエンを加えた。次いで、得られた混合物を減圧下での蒸留により約500 mLの総体積に濃縮した後、蒸留しながらさらに500 mLのトルエンをゆっくりと加えて、総体積を一定に保った。蒸留が完了したら、得られたスラリーを大気圧で室温にて2時間エージングさせ、濾過した。ろ過により単離した固体をトルエン200 mLで洗浄し、真空下、45 °Cで10時間乾燥した。合計44 gの表題化合物が80%の収率で得られた（純度を補正）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.20 (br s, 3H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (tt, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.50-1.12 (m, 10H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

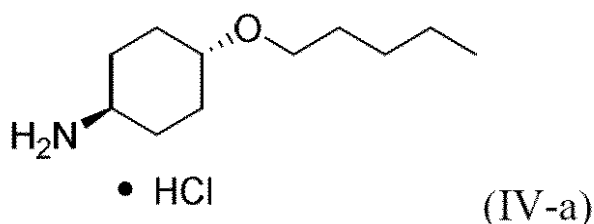
30

【0230】

実施例4 TRANS-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサニウムクロリド(式(I V-A)で示される化合物)の調製(別法)

40

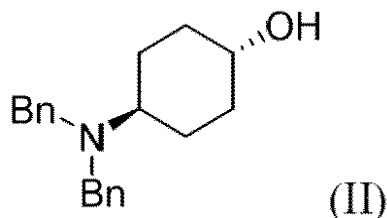
【化88】



ステップ1 trans-N, N-ジベンジル-4-アミノシクロヘキサノール(式(I I)で示される化合物)の調製

50

【化 8 9】

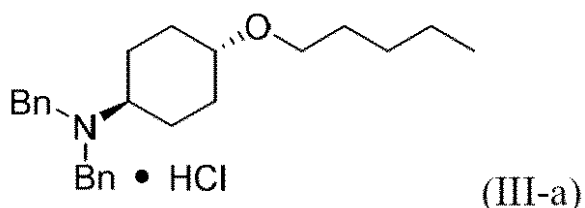


350 g の DMF 中の 50 g のトランス-4-アミノシクロヘキサノール（式（I）で示される化合物、0.43 mol）と 90 g の炭酸カリウム（0.65 mol；1.5 当量）のスラリーに、163.4 g の臭化ベンジル（0.96 mol；2.2 当量）を温度を 25～35℃ の範囲に保ちながらゆっくりと加えた。混合物をこの温度でさらに 2 時間攪拌した後、温度を 25～35℃ に保ちながら、650 mL の水を 9 時間かけてゆっくりと加えた。得られたスラリーを 2 時間攪拌し、20～25℃ に冷却し、濾過し、フィルターケーキを DMF と水の 1：2 混合物 150 mL で洗浄した。次いで、固形物を 750 mL の水に 25℃ で 12 時間スラリー化し、再度ろ過し、150 mL の水と 250 mL のヘプタンで洗浄し、最後に真空下 45℃ で 12 時間乾燥させた。合計 109.8 g の式（I）で示される化合物が 86% の収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.19 (m, 10H), 3.61 (s, 4H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.99 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.26-1.14 (m, 2H).

【0231】

ステップ 2 trans-N, N-ジベンジル-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキサニウムクロリド（式（III-a）で示される化合物）の調製

【化 90】



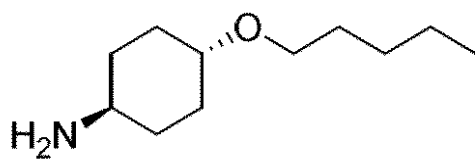
250 mL の DMSO と 250 mL の THF の混合物中の、100 g のトランス-N, N-ジベンジル-4-アミノシクロヘキサノール（ステップ 1 の式（I）で示される化合物 0.34 mol；1.0 当量）と 210 g の 1-ブロモペンタン（1.39 mol；4.1 当量）の溶液に、温度を 0～5℃ に維持しながら 250 mL の DMSO と 250 mL の THF 中の 155.7 g のカリウム tert-ブトキシド（1.38 mol；4.1 等量）の溶液をゆっくりと加えた。得られた混合物を 0～5℃ で 1 時間攪拌した後、400 mL の水をゆっくりと加えた。得られた混合物を 25℃ に温め、30 分間攪拌した後、層を分離した。有機層をトルエン 800 mL で希釈し、12% NaCl 溶液 200 mL を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、層を 30 分間静置させた。有機層を減圧下での蒸留により濃縮して、総量を 600～700 mL にした。新鮮なトルエン（400 mL）を添加し、溶液を減圧下での蒸留により再び濃縮して、総体積を 700～800 mL にした。得られた溶液に、EtOAc 中の HCl の 4 M 溶液 100 mL を 20℃ で 30 分かけてゆっくりと加えた。得られたスラリーを減圧下での蒸留により総体積が 500～600 mL になるまで濃縮し、20～30℃ で 2 時間攪拌した。スラリーを濾過し、固形物を 200 mL のトルエンで洗浄した。固形物を真空下 45℃ で 16 時間乾燥させた。合計 121.6 g の式（III-a）で示される化合物が 89% の収率で得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.67 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 4.44 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 4.13 (dd, J = 13.3, 5.9 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.3

Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.24 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H)

【0232】

ステップ3 trans-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサナムニウムクロリド (式(I V-a)で示される化合物)の調製
【化91】



• HCl

(IV-a)

10

エタノール400mL中の、80.0gのトランス-N,N-ジベンジル-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキサナムニウムクロリド(ステップ2の式(III-a)で示される化合物、0.20mol)と4.8gの10wt%Pd/C触媒(45wt%乾燥)を、0.8MPaの水素圧下で50℃で10時間水素化した。混合物を50℃に冷却し、セライトでろ過した。ケーキを160mLのエタノールで洗浄した。合わせた濾液を減圧下での蒸留により濃縮して、総体積を80~160mLにした。合計680mLのトルエンを少しずつ加え、その間、混合物の総体積を減圧下での蒸留により320~400mLの間に維持した。温度を10℃に調整し、スラリーを3時間攪拌してからろ過した。固形物を10℃で160mLのトルエンで洗浄した後、45℃で16時間真空乾燥した。合計37.5gの式(IV-a)で示される化合物が84%の収率で得られた。

20

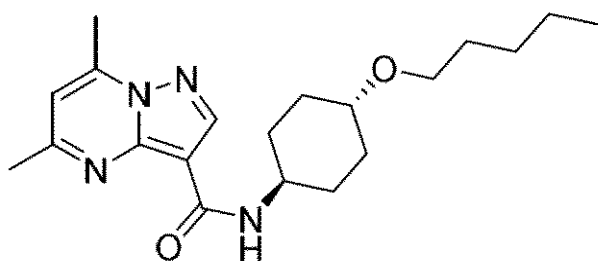
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.20 (br s, 3H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.14 (tt, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.50-1.12 (m, 10H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H)

【0233】

実施例5 5,7-ジメチル-N-((1S*,4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(式で示される化合物(VII))の調製

30

【化92】

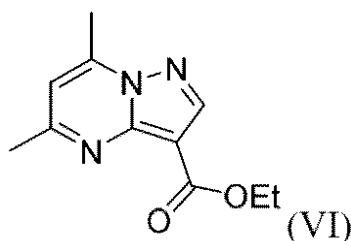


(VIII)

40

ステップ1 エチル5,7-ジメチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(式(VI)で示される化合物)の調製

【化93】



(VI)

50

トルエン 300 mL 中の、50.0 g の 3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.32 mol; 1.0 当量)、13.1 g の氷酢酸 (0.22 mol; 0.68 当量) および 36.1 g のペンタン-2, 4-ジオン (0.36 mol、1.1 当量) の混合物を 50 °C で 3 時間加熱した。得られた混合物を 100 mL のトルエンで希釈した後、減圧下での蒸留により、約 170 mL の総体積まで濃縮した。得られた混合物を、透明な溶液が得られるまで 65 °C に加熱した後、ヘプタン 575 mL を 1 時間かけて加えた。得られた混合物の温度を、6 時間かけて 0 ~ 5 °C に徐々に冷却した。固形物を濾過し、ヘプタン/トルエン 9 : 1 の混合物 100 mL、ヘプタン 100 mL で洗浄し、40 °C で一晩真空乾燥した。合計 64.6 g の式 (V I) で示される化合物が灰白色の固体として得られた (収率 92%)。

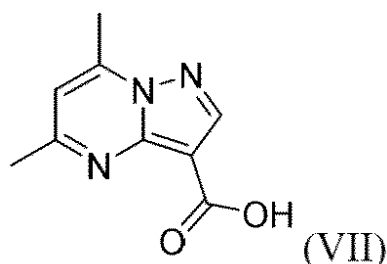
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162.7, 162.2, 147.4, 147.0, 146.9, 111.1, 101.3, 59.8, 25.0, 17.0, 14.9. LCMS: 220.17 (M+H)⁺

【0234】

ステップ 2 5, 7-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (式 (V I I) で示される化合物) の調製

【化 9 4】



20

320 mL の水中の 5, 7-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸エチル 40.0 g (ステップ 1 の式 (V I) で示される化合物 0.18 mol) と 9.57 g の 3M NaOH 溶液 (0.24 mol、13.1 当量) の混合物を 60 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を 45 °C に冷却し、26.8 g の濃塩酸 (37%、0.27 mol、1.49 当量) を、pH が 1 ~ 2 の範囲に達するまで滴下した。溶液を 4 時間かけてゆっくりと 0 ~ 5 °C に冷却し、この温度でさらに 1 時間保持した。固形物を濾過し、水 (2 × 40 mL) で洗浄し、50 °C で 60 時間真空乾燥して、33.6 g の式 (V I I) で示される化合物を白色固体として得た (94% 収率; 純度 wt % で補正)。

30

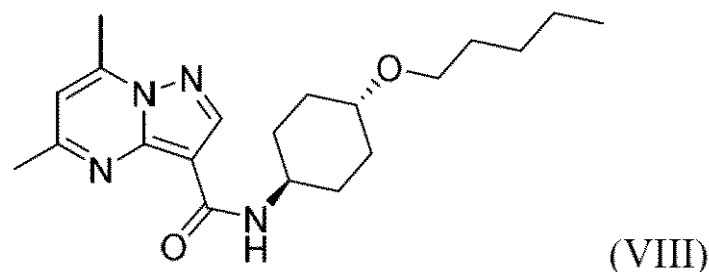
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.20 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 163.8, 162.4, 147.5, 147.2, 147.0, 110.9, 102.0, 24.9, 17.0. LCMS: 192.12 (M+H)⁺

【0235】

ステップ 3 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (式 (V I I I) で示される化合物) の調製

40

【化 9 5】



(VIII)

50

125 mLのDMF中の、25.0 gの5, 7-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸（ステップ2の式(VII)で示される化合物、純度98.4 wt %；0.129 mol）、33.8 gのDIPEA（0.261 mol；2.0当量）、33.8 gのHOPPO（0.144 mol；1.1当量）および27.6 gのEDC（0.144 mol；1.1当量）の溶液を25℃で2時間攪拌した後、28.6 gのトランス-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキサニウムクロリド（実施例4の式(IV-a)で示される化合物、0.129 mol、1.0当量）を、温度を一定に保つように少しずつ加えた。得られた混合物を25℃で一晩エージングした後、温度を約25℃に維持しながら125 mLの水を4時間かけて滴下した。得られたスラリーを25℃でさらに2時間攪拌した後、濾過した。固形物をDMF／水の1：1混合物（2×50 mL）で洗

10

浄した。得られたウェットケーキを40℃で195 mLのDMFに溶解し、得られた溶液の温度を25℃に調整して、125 mLの水を4時間かけて滴下した。得られたスラリーを25℃で3時間攪拌した後、濾過した。固形物をDMFと水の1：1混合物（2×50 mL）で洗浄した後、55℃で一晩真空乾燥して、42.0 gの表題化合物を灰白色の固体（収率91%、出発物質および生成物に対して純度を補正）として得た。XRPDにより結晶形は、結晶形態Aと結晶形態Bの混合物であった。

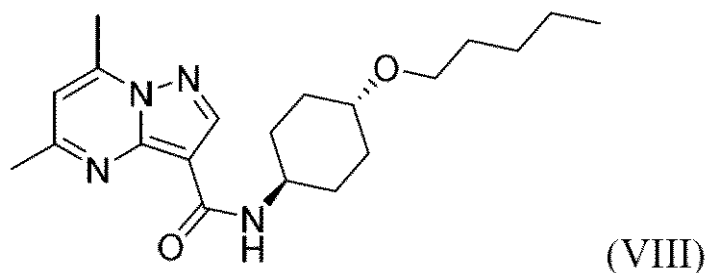
20

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.87–3.73 (m, 1H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30–3.24 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.02–1.89 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 2H), 1.39–1.22 (m, 8H), 0.89–0.82 (m, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 161.3, 160.6, 147.0, 145.1, 144.8, 109.9, 104.1, 75.7, 67.2, 46.5, 29.9, 29.3, 28.0, 24.4, 22.0, 16.4, 13.9. LCMS: 359.38 (M+H)⁺

【0236】

実施例6 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（式(VIII)の化合物）の結晶多形形態Bの調製

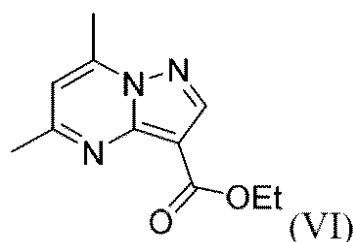
【化96】



30

ステップ1 5, 7-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸エチル（式(VI)で示される化合物）の調製

【化97】



40

3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（2.0 kg、12.9 mol）を窒素下でトルエン（11.6 L）に懸濁し、酢酸（500 mL、8.7 mol、0.68当量）を加えた。ペンタン-2, 4-ジオン（1.48 L、14.5 mol、1.12当量）を周囲温度で10分間かけて滴下した。トルエン（400 mL）を使用して、添

50

加漏斗をすすいだ。混合物を 48～49℃の内部温度に 3 時間加熱した。反応が完了したら、混合物を減圧下で内部温度 35℃で部分的に濃縮して、総体積を約 4 L にした。総体積が約 6 L に達すると、固体が沈殿し始めた。ヘプタン (12 L) を 1 時間かけて滴下して白色の固形物を沈殿させながら残留物を 60℃に加熱した。混合物を 60℃で 30 分間攪拌し、1 時間かけて 18～20℃に冷却した。得られたスラリーを周囲温度で一晩攪拌した。固形物を濾過し、ヘプタン/トルエン 9:1 (4 L)、ヘプタン (4 L) の混合物で洗浄し、40℃で一晩真空乾燥した。合計 2.641 kg の式 (VI) で示される化合物が灰白色の固体として得られた (93% の収率、出発物質および生成物の純度は補正せず)。

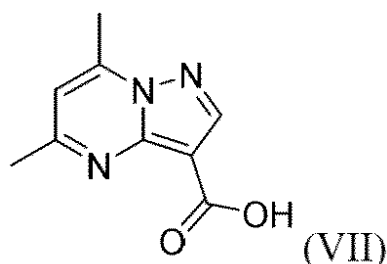
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 162.7, 162.2, 147.4, 147.0, 146.9, 111.1, 101.3, 59.8, 25.0, 17.0, 14.9. LCMS: 220.17 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

10

【0237】

ステップ 2 5, 7-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (式 (VII) で示される化合物) の調製

【化 98】



20

5, 7-ジメチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸エチル (ステップ 1 の式 (VI) で示される化合物、1.9 kg、8.67 mol) を窒素下で水 (15.2 L) に懸濁し、3 M NaOH 溶液 (3.8 L、11.4 mol、1.31 当量) を加えた。懸濁液を 60℃に加熱し、得られた溶液を 60℃で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を 30 分かけて 45℃に冷却し、濃縮した。HCl (37%、1.08 L、12.93 mol、1.49 当量) を、pH が約 1.0 に達するまで 10 分かけて滴下した。溶液を 1 時間かけて 20℃に冷却した。得られたスラリーを 20℃で 30 分間攪拌した後、30 分かけて 0℃に冷却し、この温度で 1 時間エージングさせた。固形物を濾過し、水 (2 × 1.9 L) で洗浄し、50℃で 90 時間真空乾燥して、1.64 kg の式 (VII) で示される化合物を白色固体 (94% 収率、純度補正済み) として得た。

30

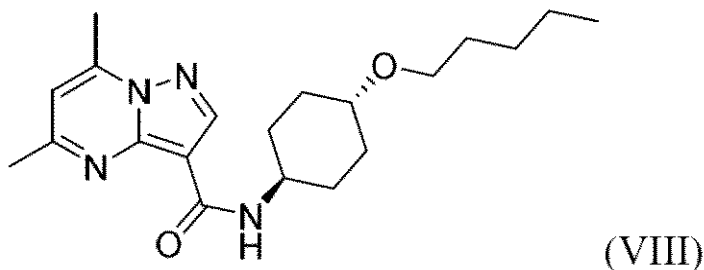
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.20 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 163.8, 162.4, 147.5, 147.2, 147.0, 110.9, 102.0, 24.9, 17.0. LCMS: 192.12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0238】

ステップ 3 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (式 (VIII) の化合物) の結晶多形態 B の調製

40

【化 9 9】



5, 7-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボン酸（ステップ2の式(VII)で示される化合物）（650 g、純度96 wt %、3.26 mol）を窒素下で周囲温度にてDMF（5.2 L）に溶解し、HATU（1.27 kg、3.34 mol、1.0当量）を一度に加えた。得られた混合物を10℃に冷却し、DIEA（2.12 L、12.1 mol、3.6当量）を、温度が20℃を超えないように50分かけて滴下した。トランス-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキサニウムクロリド（実施例1の式(IV-a)で示される化合物、765 g、純度99 wt %、3.41 mol、1.05当量）を、温度を20℃以下に維持しながら1時間かけて少しずつ加えた。得られた混合物を20℃で1時間エージングさせた。水（10.4 L）を反応混合物に75分かけて滴下し、内部温度を25℃未満に維持した。得られたスラリーを20℃で一晩エージングさせ、濾過した。固形物をDMF／水の混合物1：4（5.2 L）、続いて水（3×5.2 L）で洗浄し、真空下45℃で一晩乾燥させて、1.12 kgの式(VIII)で示される化合物を灰白色の固体として得た（収率96 %、出発原料と生成物の純度を補正）。結晶形は、XRPDおよびDSCにより形態Bと確認された。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.87–3.73 (m, 1H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30–3.24 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.02–1.89 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 2H), 1.39–1.22 (m, 8H), 0.89–0.82 (m, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 161.3, 160.6, 147.0, 145.1, 144.8, 109.9, 104.1, 75.7, 67.2, 46.5, 29.9, 29.3, 28.0, 24.4, 22.0, 16.4, 13.9.

LCMS: 359.38 (M+H)⁺.

【0239】

式(VIII)で示される化合物のX線粉末ディフラクトグラムを図1に示す。式(VIII)で示される化合物の示差走査熱量測定曲線を図2に示す。示差走査熱量測定曲線は約90℃と約110℃で吸熱イベントを示した。図1のX線粉末ディフラクトグラムのまとめられた特性を、Table 9に、回折角2θ、面間距離d、および相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージで表示）で示す。

【表 9】

TABLE 9 結晶多形形態 B の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 [2θ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
4.0	21.9	100.0
10.9	8.2	89.0
11.4	7.8	22.4
12.1	7.3	18.4
12.3	7.2	73.2
13.4	6.6	17.7
16.0	5.5	13.9
16.2	5.5	32.5
16.5	5.4	11.6
17.8	5.0	11.7
18.6	4.8	19.7
19.5	4.6	13.2
20.2	4.4	88.0
20.4	4.3	11.1
21.1	4.2	48.3
21.5	4.1	58.8
21.6	4.1	27.1
22.3	4.0	9.8
22.5	4.0	21.2
22.9	3.9	21.2
23.4	3.8	36.5
23.5	3.8	33.3
24.7	3.6	35.1
25.7	3.5	11.6
25.8	3.5	10.1
27.6	3.2	27.9
30.8	2.9	8.5
30.9	2.9	12.4

10

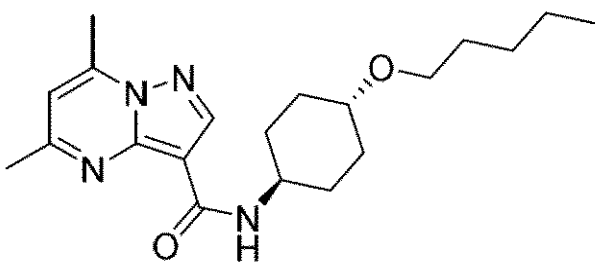
20

30

【0 2 4 0】

実施例 7 結晶性の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (式 (V I I I)) で示される化合物) の多形形態 B の調製 (別法) およびキャラクタリゼーション

40



(VIII)

MEK 460 mL 中の、42.0 g の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-

50

4-（ペンチルオキシ）シクロヘキシル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド（実施例5の式（V I I I）の化合物）を固形物が完全に溶解するまで25℃で攪拌した。得られた溶液を10 μmのラインフィルターで濾過し、濾液にヘプタン230 mLを4時間かけてゆっくりと添加した。得られた溶液を、総体積が約450 mLに達するまで、30℃未満の温度で減圧蒸留により濃縮した。ヘプタンを150 mLずつ3回追加し、毎回、総体積が再び約450 mLに達するまで30℃未満の温度で混合物を減圧蒸留により濃縮した。最終のスラリーを20℃で2時間攪拌した後、0～5℃で4時間かけてゆっくりと冷却し、この温度で6時間攪拌した。冷却したスラリーを濾過し、固形物をMEKとヘプタンの冷却した1：10混合物75 mL、続いて75 mLの冷ヘプタンで洗浄した。得られた灰白色の生成物を真空中30℃で16時間乾燥させ、37.8 gの純粋な標題化合物（収率90%）を得た。これら固体の結晶形は、DSCおよびXRPDによって形態Bとして確認された。

【0241】

式（V I I I）で示される化合物のX線粉末ディフラクトグラムを図3に示す。式（V I I I）で示される化合物の示差走査熱量測定曲線を図4に示す。示差走査熱量測定曲線は、開始値約89℃と約109℃で吸熱イベントを示した。図3のX線粉末ディフラクトグラムの表を、以下のTable 10に回折角2θと相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージで表示）で示す。

【表10】

TABLE 10 結晶多形態BのX線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 (2θ°)	強度 %
4.2	51.0
10.9	100
11.5	31.2
12.4	96.2
13.5	6.5
14.8	5.5
16.3	51.0
17.7	4.1
18.6	2.1
19.5	2.2
20.2	9.9
20.4	7.9
21.1	10.5
21.5	23.7
21.8	5.5
22.3	27.1
22.4	40.4
22.9	30.2
23.0	28.6
23.5	7.8
23.8	4.4
24.7	4.9
25.8	19.1
27.6	6.6
28.3	2.7
29.8	2.4

【0242】

さらに、5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態Bの単結晶を単結晶X線回折分析により分析した。結晶多形形態Bの単位格子パラメーター、データ収集および構造精密化方法を、それぞれTable 11およびTable 12に示す。

【表 1 1】

TABLE 11 結晶多形形態Bの単位格子パラメーター

実験式	$C_{20}H_{30}N_4O_2$	
式量	358.48	
温度	100.1(3) K	
波長	1.54178 Å	
結晶サイズ	0.250 x 0.200 x 0.090 mm	
結晶の色、相	無色、プリズム	
結晶系	単斜晶	
空間群	$P2_1/c$	
単位格子寸法	$a = 5.49080(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 43.1070(8)$ Å	$\beta = 94.827(2)^\circ$
	$c = 8.2570(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
体積	$1947.43(7)$ Å ³	
Z	4	
密度(計算値)	1.223 Mg/m ³	
吸収係数	0.640 mm ⁻¹	
$F(000)$	776	

10

20

30

40

【表 1 2】

TABLE 12 結晶多形形態 B についてのデータ収集および構造精密化法

回折計	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas
放射線源	SuperNova (Cu) X 線源, CuK α
データ集積方法	オメガスキャン
データ収集のシータレンジ	4.102~70.364°
インデックスレンジ	$-6 \leq h \leq 6, -50 \leq k \leq 52, -10 \leq l \leq 10$
収集した反射	36759
独立した反射	3715 [R(int) = 0.0365]
独立した反射のカバー率 (coverage)	100.00%
吸収補正	同等物から半経験的
透過 (最大および最小)	1.00000 および 0.90289
構造解析法	直接法
構造解析プログラム	SHELXTL (Sheldrick, 2013)
精密化法	F_2 に対する完全マトリックス最小二乗法
精密化プログラム	SHELXL-2013 (Sheldrick, 2013)
最小化関数	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
データ/束縛/ パラメータ	3715 / 0 / 242
F_2 に対する適合度	1.046
D/smax	0.001
最終 R インデックス	
3352 データ; I>2 σ (I)	R1 = 0.0363, wR2 = 0.0856
全データ	R1 = 0.0411, wR2 = 0.0890
重みづけスキーム	$w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0382P)^2 + 0.8518P]$ ここで $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$
消衰係数	N/A
最大差ピーク及びホール	0.205 and -0.212 eÅ ⁻³

10

20

30

【0 2 4 3】

原子座標 ($\times 10^4$) および等価等方性変位パラメーター ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) を以下のTable 13 に示す。U (eq) は、直交した U^{ij} テンソルのトレースの3分の1として定義される。

【表 1 3】

TABLE 13 結晶多形態 B の原子座標と等価等方性原子変位パラメータ

原子	x/a	y/b	z/c	U(eq)
O1	1.12314(15)	0.55025(2)	0.62039(10)	0.0210(2)
O2	0.48544(16)	0.67803(2)	0.78677(10)	0.0227(2)
N1	0.46451(19)	0.65085(2)	0.54915(13)	0.0186(2)
N2	-0.14398(19)	0.72535(2)	0.55851(12)	0.0209(2)
N3	-0.12932(18)	0.70996(2)	0.41463(12)	0.0174(2)
N4	0.11026(18)	0.67146(2)	0.29206(12)	0.0174(2)
C1	1.6071(3)	0.42980(3)	0.92034(16)	0.0276(3)
C2	1.5900(2)	0.45876(3)	0.81433(16)	0.0239(3)
C3	1.3492(2)	0.47620(3)	0.81974(15)	0.0207(3)
C4	1.3407(2)	0.50558(3)	0.71692(15)	0.0214(3)
C5	1.0997(2)	0.52264(3)	0.71211(15)	0.0211(3)
C6	0.9049(2)	0.56846(3)	0.59788(14)	0.0183(2)
C7	0.9463(2)	0.59175(3)	0.46449(14)	0.0199(3)
C8	0.8466(2)	0.58531(3)	0.75271(14)	0.0193(3)
C9	0.7279(2)	0.61354(3)	0.43363(14)	0.0191(2)
C10	0.6249(2)	0.60669(3)	0.72051(14)	0.0187(2)
C11	0.6727(2)	0.63040(3)	0.58887(14)	0.0176(2)
C12	0.3886(2)	0.67310(3)	0.64888(14)	0.0173(2)
C13	0.1759(2)	0.69091(3)	0.57903(14)	0.0174(2)
C14	0.0399(2)	0.71345(3)	0.65463(15)	0.0201(3)
C15	0.0616(2)	0.68890(3)	0.42151(14)	0.0164(2)
C16	-0.2857(2)	0.71368(3)	0.27823(15)	0.0194(3)
C17	-0.4892(2)	0.73634(3)	0.28453(16)	0.0231(3)
C18	-0.2380(2)	0.69580(3)	0.14779(15)	0.0204(3)
C19	-0.0365(2)	0.67507(3)	0.15740(14)	0.0191(2)
C20	0.0171(3)	0.65578(3)	0.01372(15)	0.0262(3)

10

20

30

【 0 2 4 4】

結合長 (Å) を以下の Table 14 に示す。

【表 1 4】

TABLE 14 結晶多形形態 B の選択された結合長 (Å)

結合	結合長(Å)	結合	結合長(Å)
O1-C5	1.4221(14)	O1-C6	1.4315(14)
O2-C12	1.2339(15)	N1-C12	1.3524(16)
N1-C11	1.4592(15)	N1-H1	0.868(17)
N2-C14	1.3333(17)	N2-N3	1.3689(14)
N3-C16	1.3671(16)	N3-C15	1.3843(15)
N4-C19	1.3262(16)	N4-C15	1.3518(15)
C1-C2	1.5233(18)	C2-C3	1.5247(17)
C3-C4	1.5232(17)	C4-C5	1.5115(17)
C6-C7	1.5215(16)	C6-C8	1.5276(16)
C7-C9	1.5275(17)	C8-C10	1.5321(16)
C9-C11	1.5259(16)	C10-C11	1.5307(16)
C12-C13	1.4740(17)	C13-C15	1.3985(17)
C13-C14	1.4034(17)	C16-C18	1.3677(18)
C16-C17	1.4879(17)	C18-C19	1.4192(17)
C19-C20	1.4980(17)		

10

20

【0 2 4 5】

結合角 (°) を以下のTable 15に示す。

【表 1 5】

TABLE 15 結晶多形形態 B の選択された結合角 (°)

	結合角(°)		結合角(°)
C5-O1-C6	114.57(9)	C12-N1-C11	124.57(10)
C12-N1-H1	117.6(10)	C11-N1-H1	117.6(10)
C14-N2-N3	103.49(10)	C16-N3-N2	125.41(10)
C16-N3-C15	122.13(10)	N2-N3-C15	112.44(9)
C19-N4-C15	116.82(10)	C1-C2-C3	113.52(11)
C4-C3-C2	112.30(10)	C5-C4-C3	113.90(10)
O1-C5-C4	107.65(10)	O1-C6-C7	106.36(9)
O1-C6-C8	112.60(9)	C7-C6-C8	110.29(10)
C6-C7-C9	111.32(10)	C6-C8-C10	111.11(10)
C11-C9-C7	111.17(10)	C11-C10-C8	110.09(10)
N1-C11-C9	107.83(9)	N1-C11-C10	112.64(10)
C9-C11-C10	109.67(9)	O2-C12-N1	123.57(11)
O2-C12-C13	122.48(11)	N1-C12-C13	113.94(10)
C15-C13-C14	104.04(10)	C15-C13-C12	127.62(11)
C14-C13-C12	128.34(11)	N2-C14-C13	113.97(11)
N4-C15-N3	122.12(10)	N4-C15-C13	131.82(11)
N3-C15-C13	106.06(10)	N3-C16-C18	115.71(11)
N3-C16-C17	118.01(11)	C18-C16-C17	126.29(11)
C16-C18-C19	120.74(11)	N4-C19-C18	122.44(11)
N4-C19-C20	116.93(11)	C18-C19-C20	120.62(11)

10

20

30

【0 2 4 6】

ねじれ角 (°) を以下のTable 16に示す。

【表 16】

TABLE 16 結晶多形形態 B の選択されたねじれ角 (°)

	ねじれ角(°)		ねじれ角(°)
C14-N2-N3-C16	178.11(11)	C14-N2-N3-C15	-0.21(12)
C1-C2-C3-C4	178.16(11)	C2-C3-C4-C5	176.99(11)
C6-O1-C5-C4	177.20(9)	C3-C4-C5-O1	176.69(10)
C5-O1-C6-C7	-165.88(10)	C5-O1-C6-C8	73.22(12)
O1-C6-C7-C9	-177.81(9)	C8-C6-C7-C9	-55.44(13)
O1-C6-C8-C10	175.15(9)	C7-C6-C8-C10	56.52(13)
C6-C7-C9-C11	56.66(13)	C6-C8-C10-C11	-58.23(13)
C12-N1-C11-C9	-168.67(11)	C12-N1-C11-C10	70.18(14)
C7-C9-C11-N1	179.47(9)	C7-C9-C11-C10	-57.54(12)
C8-C10-C11-N1	178.20(9)	C8-C10-C11-C9	58.10(12)
C11-N1-C12-O2	-1.58(18)	C11-N1-C12-C13	179.13(10)
O2-C12-C13-C15	175.29(11)	N1-C12-C13-C15	-5.42(17)
O2-C12-C13-C14	-5.47(19)	N1-C12-C13-C14	173.82(11)
N3-N2-C14-C13	0.34(13)	C15-C13-C14-N2	-0.34(14)
C12-C13-C14-N2	-179.72(11)	C19-N4-C15-N3	-1.00(16)
C19-N4-C15-C13	179.85(12)	C16-N3-C15-N4	2.28(17)
N2-N3-C15-N4	-179.33(10)	C16-N3-C15-C13	-178.37(10)
N2-N3-C15-C13	0.01(13)	C14-C13-C15-N4	179.44(12)
C12-C13-C15-N4	-1.2(2)	C14-C13-C15-N3	0.18(12)
C12-C13-C15-N3	179.56(11)	N2-N3-C16-C18	-179.68(11)
C15-N3-C16-C18	-1.51(16)	N2-N3-C16-C17	0.26(17)
C15-N3-C16-C17	178.42(10)	N3-C16-C18-C19	-0.32(17)
C17-C16-C18-C19	179.76(11)	C15-N4-C19-C18	-0.86(17)
C15-N4-C19-C20	179.96(10)	C16-C18-C19-N4	1.57(18)
C16-C18-C19-C20	-179.29(11)		

【0247】

異方性変位パラメータ ($\text{\AA}^2$) を以下のTable 17に示す。異方性変位べき指数は、次の式で表すことができる： $-2\pi^2 [h^2a^{*2}U^{11} + \dots + 2hka^{*}b^{*}U^{12}]$

10

20

30

【表 17】

TABLE 17 結晶多形態 B の異方性変位パラメータ ($\text{\AA}^2$)

原子	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O1	0.0194(4)	0.0188(4)	0.0252(4)	0.0040(3)	0.0044(3)	0.0020(3)
O2	0.0242(5)	0.0258(5)	0.0171(4)	-0.0017(3)	-0.0037(3)	-0.0008(4)
N1	0.0216(5)	0.0183(5)	0.0151(5)	-0.0001(4)	-0.0037(4)	0.0012(4)
N2	0.0243(5)	0.0194(5)	0.0193(5)	-0.0026(4)	0.0031(4)	-0.0005(4)
N3	0.0191(5)	0.0157(5)	0.0174(5)	0.0009(4)	0.0017(4)	-0.0009(4)
N4	0.0201(5)	0.0158(5)	0.0160(5)	0.0003(4)	0.0004(4)	-0.0015(4)
C1	0.0366(7)	0.0238(7)	0.0226(6)	0.0017(5)	0.0032(5)	0.0073(6)
C2	0.0277(7)	0.0228(6)	0.0218(6)	0.0017(5)	0.0050(5)	0.0050(5)
C3	0.0228(6)	0.0195(6)	0.0201(6)	-0.0001(5)	0.0031(5)	0.0003(5)
C4	0.0227(6)	0.0204(6)	0.0215(6)	0.0008(5)	0.0042(5)	0.0016(5)
C5	0.0217(6)	0.0185(6)	0.0233(6)	0.0025(5)	0.0036(5)	0.0002(5)
C6	0.0158(6)	0.0184(6)	0.0205(6)	0.0011(5)	0.0006(4)	0.0005(4)
C7	0.0210(6)	0.0204(6)	0.0186(6)	0.0002(5)	0.0035(5)	-0.0010(5)
C8	0.0203(6)	0.0204(6)	0.0169(6)	0.0031(5)	0.0004(4)	0.0019(5)
C9	0.0209(6)	0.0198(6)	0.0165(6)	0.0021(4)	0.0007(4)	-0.0017(5)
C10	0.0188(6)	0.0202(6)	0.0171(6)	0.0009(5)	0.0016(4)	0.0004(5)
C11	0.0178(6)	0.0168(6)	0.0178(6)	0.0009(4)	-0.0015(4)	-0.0009(4)
C12	0.0181(6)	0.0169(6)	0.0169(6)	0.0020(4)	0.0010(4)	-0.0041(4)
C13	0.0196(6)	0.0160(6)	0.0165(6)	0.0010(4)	0.0006(4)	-0.0034(4)
C14	0.0239(6)	0.0193(6)	0.0171(6)	-0.0020(5)	0.0013(5)	-0.0029(5)
C15	0.0169(6)	0.0141(5)	0.0183(6)	0.0023(4)	0.0022(4)	-0.0021(4)
C16	0.0187(6)	0.0181(6)	0.0213(6)	0.0063(5)	0.0011(5)	-0.0027(5)
C17	0.0209(6)	0.0227(6)	0.0258(6)	0.0052(5)	0.0018(5)	0.0019(5)
C18	0.0217(6)	0.0206(6)	0.0182(6)	0.0039(5)	-0.0021(5)	-0.0014(5)
C19	0.0219(6)	0.0180(6)	0.0172(6)	0.0022(5)	0.0001(5)	-0.0037(5)
C20	0.0315(7)	0.0281(7)	0.0180(6)	-0.0028(5)	-0.0027(5)	0.0044(5)

10

20

30

【0 2 4 8】

水素原子座標および等方性原子変位パラメーター ($\text{\AA}^2$) を以下のTable 18に示す。

【表 18】

TABLE 18 結晶多形形態 B の水素原子座標および等方性変位パラメータ ($\text{\AA}^2$)

原子	x/a	y/b	z/c	U
H1A	1.6033	0.4358	1.0346	0.041
H1B	1.7604	0.4189	0.9056	0.041
H1C	1.4688	0.4161	0.889	0.041
H2A	1.61	0.4527	0.7005	0.029
H2B	1.7262	0.4729	0.8502	0.029
H3A	1.2128	0.4624	0.7801	0.025
H3B	1.3261	0.4818	0.9338	0.025
H4A	1.4725	0.5197	0.7604	0.026
H4B	1.3736	0.5	0.6045	0.026
H5A	0.9669	0.5095	0.6606	0.025
H5B	1.0601	0.5278	0.8238	0.025
H6	0.7647	0.5547	0.5608	0.022
H7A	0.9734	0.5805	0.363	0.024
H7B	1.0948	0.6041	0.4964	0.024
H8A	0.99	0.5977	0.7945	0.023
H8B	0.8127	0.5699	0.8368	0.023
H9A	0.7632	0.6289	0.3498	0.023
H9B	0.5827	0.6014	0.3919	0.023
H10A	0.4788	0.5942	0.685	0.022
H10B	0.5926	0.6176	0.8219	0.022
H11	0.8176	0.6433	0.6275	0.021
H14	0.0756	0.7197	0.7644	0.024
H17A	-0.5761	0.7324	0.3814	0.035
H17B	-0.6026	0.7341	0.1871	0.035
H17C	-0.4228	0.7575	0.2892	0.035
H18	-0.3408	0.6973	0.0496	0.024
H20A	0.1761	0.6618	-0.0223	0.039
H20B	-0.1104	0.6591	-0.0749	0.039
H20C	0.0207	0.6338	0.0443	0.039
H1	0.391(3)	0.6496(3)	0.452(2)	0.025(4)

10

20

30

40

【0249】

統一性から逸脱する席占有率 (sof) を以下のTable 19に示す。

【表 19】

TABLE 19 結晶多形形態 B の統一性から逸脱する席占有率係数

原子	sof	原子	sof	原子	sof
O1	1	O2	1	N1	1
N2	1	N3	1	N4	1
C1	1	H1A	1	H1B	1
H1C	1	C2	1	H2A	1
H2B	1	C3	1	H3A	1
H3B	1	C4	1	H4A	1
H4B	1	C5	1	H5A	1
H5B	1	C6	1	H6	1
C7	1	H7A	1	H7B	1
C8	1	H8A	1	H8B	1
C9	1	H9A	1	H9B	1
C10	1	H10A	1	H10B	1
C11	1	H11	1	C12	1
C13	1	C14	1	H14	1
C15	1	C16	1	C17	1
H17A	1	H17B	1	H17C	1
C18	1	H18	1	C19	1
C20	1	H20A	1	H20B	1
H20C	1	H1	1		

【0250】

選択された水素結合情報（Å 及び °）を以下のTable 20に示す。

【表 20】

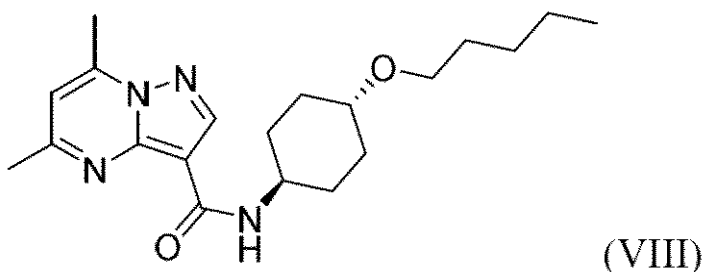
TABLE 20 結晶多形形態 B の選択された水素結合形成（Å および °）

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N1-H1...N4	0.868(17)	2.161(16)	2.8955(14)	142.1(14)

【0251】

実施例 8 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（式(VIII)の化合物）の結晶多形形態 A

【化 101】



10

20

30

40

50

酢酸エチル（177.5 mL）中の、5, 7-ジメチル-N-（（1S*, 4S）-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキシル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（実施例6の式（V I I I）で示される化合物、71 g、0.20モル）を室温で15分間攪拌した後、ヘキサン（177.5 mL）を10分間かけてゆっくりと加えた。混合物の温度をゆっくりと60℃に上げ、この温度で1時間保持すると、濁った溶液が得られた。次いで、得られた混合物を室温まで冷却し、さらに1時間攪拌した後、穏やかに攪拌しながらヘキサン（710 mL）を5時間かけて滴下した。得られたスラリーを室温で一晩攪拌し、濾過した。生成物を50℃の温度のオーブンで真空乾燥して、標題化合物を白色固体として得た（52.55 g、74%）。結晶形は、XRPDおよびDSCによって形態Aとして確認された。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.82–3.80 (m, 1H), 3.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30–3.27 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.98–1.95 (m, 4H), 1.50–1.45 (m, 2H), 1.39–1.27 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS m/z: 359.2 [M+H]⁺. HPLC: Purity (214 nm): >99%; t_R = 9.52 min

【0252】

実施例9 5, 7-ジメチル-N-（（1S*, 4S）-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキシル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（式（V I I I）で示される化合物）の結晶多形形態Aの調製（別法）およびキャラクタリゼーション

5, 7-ジメチル-N-（（1S*, 4S）-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキシル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態B（実施例6の式（V I I I）で示される化合物、750 g、2.09モル）を40℃でEtOAc（7.5 L）に溶解した。溶液をCUNOフィルターに通し、続いてそれを追加のEtOAc（2×7.5 L；1×4 L）で洗浄した。無色の溶離液を合わせ、5 μmのポリッシングフィルターに通した。ラインをEtOAc（2.0 L）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、総量を約1.7 Lにし、次いでヘプタン（1.85 L）を加えた。得られた混合物を、懸濁液が透明な淡黄色の溶液になるまで75℃に加熱した。この溶液を30分間で50℃に冷却し、結晶多形形態Aの5, 7-ジメチル-N-（（1S*, 4S）-4-（ペンチルオキシ）シクロヘキシル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態Aの種晶（1.5 g；0.2 wt%）を追加した。得られた混合物を45～48℃で1時間攪拌した後、20分かけて20℃に冷却し、この温度でさらに1時間攪拌した。追加のヘプタン（4.5 L）を1時間かけて滴下し、得られた懸濁液を20℃で一晩エージングさせた。スラリーを濾過した。固形物をEtOAc／ヘプタン1：9（1.5 L）、ヘプタン（0.75 L）で洗浄した後、真空下40℃で一晩乾燥させて、666 gの表題化合物を白色固体として得た（収率89%）。結晶形は、XRPDおよびDSCによって形態Aと確認された。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.38 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.47 (quin, J = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (m, 8H), 0.86 (m, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 161.3, 160.6, 147.0, 145.1, 144.8, 109.9, 104.1, 75.7, 67.2, 46.5, 29.9, 29.3, 28.0, 24.4, 22.0, 16.4, 13.9. LCMS: 359.38 (M+H)⁺

【0253】

標題化合物のX線粉末回折図を図5に示す。標題化合物の示差走査熱量測定曲線を図6に示す。示差走査熱量測定曲線は、約113℃で吸熱イベントを示した。標題化合物の熱重量分析曲線を図9に示す。熱重量分析曲線は、20℃～180℃の領域で約0.2 wt%の重量損失を示し、標題化合物の残留水が低レベルであることが確認された。図5のX線粉末ディフラクトグラムの特性を、回折角2θ、面間距離d、および相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージとしてTable 21に示す。

【表 2 1】

TABLE 21 結晶多形形態 A の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 [2θ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.7	15.5	61.3
10.9	8.1	11.2
11.5	7.7	29.8
11.8	7.5	40.0
12.8	6.9	32.8
13.6	6.5	26.9
14.4	6.1	25.7
14.7	6.0	29.0
15.8	5.6	18.4
17.2	5.2	80.3
17.9	5.0	9.9
18.7	4.7	100.0
19.6	4.5	65.6
19.9	4.5	20.5
20.2	4.4	13.5
21.8	4.1	17.9
22.3	4.0	42.1
22.9	3.9	11.4
24.2	3.7	20.5
24.8	3.6	16.4
27.3	3.3	24.9

10

20

【0254】

実施例 10 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの(式(VIII))で示される化合物)結晶多形形態 A の調製(別法)およびキャラクタリゼーション

30

結晶多形形態 B の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(実施例 7 の式(VIII))で示される化合物、750 g)を 40℃で 7.5 L の EtOAc に溶解した。溶液を CUNO フィルターに通し、それをさらに EtOAc (2×7.5 L; 1×4 L)で洗浄した。無色の溶離液を合わせ、5 μm のポリッシングフィルターに通した。ラインフィルターを 2.0 L の EtOAc で洗浄した。すべての濾液を合わせ、減圧下で約 1.7 L の総体積に濃縮した後、1.85 L のヘプタンを加えた。得られた混合物を、すべての固体が溶解するまで 75℃に加熱した。この溶液を 30 分かけて 50℃に冷却した後、1.57 g の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 A を種晶として加えた。得られた混合物を 45℃で 1 時間攪拌した後、20 分かけて 20℃に冷却し、この温度でさらに 1 時間攪拌した。さらにヘプタン(4.5 L)を 1 時間かけて滴下し、得られた懸濁液を 20℃で一晩エージングさせた。スラリーを濾過した。固形物を 1.5 L の EtOAc とヘプタンの 1:9 混合物で洗浄した後、0.75 L のヘプタンで洗浄し、40℃で一晩真空乾燥して、666 g の標題化合物を白色固体として得た(収率 89%)。結晶形は、XRPD および DSC により形態 A と確認された。

40

【0255】

標題化合物の X 線粉末ディフラクトグラムを図 7 に示す。標題化合物の示差走査熱量測定曲線を図 8 に示す。示差走査熱量測定曲線は、約 114℃で吸熱イベントを示した。図

50

7のX線粉末ディフラクトグラムの特性を、回折角 2θ と相対強度（最も強いピークに対するパーセンテージとして以下のTable 22に示す。

【表 2 2】

TABLE 22 結晶多形形態 A の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 (2θ °)	強度 %
5.7	100
11.7	3.5
12.8	19.5
13.5	5.9
14.4	27.8
14.7	4.3
15.8	1.8
17.1	67.4
17.8	3.7
18.6	6.7
19.5	8.7
20.1	2.9
21.7	4.1
22.3	49.9
23.0	65.7
23.5	3.6
24.2	15.7
24.7	4.3
25.6	3.4
26.8	3.1
27.2	32.8
28.8	6.3
30.5	3.6
32.2	13.4
32.6	6.5

10

20

30

【0 2 5 6】

さらに、5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶多形形態 A の単結晶を単結晶 X 線回折分析により分析した。結晶多形形態 A の単位格子パラメーター、データ収集および構造精密化方法を、それぞれTable 23およびTable 24に示す。

【表 2 3】

TABLE 23 結晶多形形態 A の単位格子パラメータ

実験式	$C_{20}H_{30}N_4O_2$	
式量	358.48	
温度	100(2) K	
波長	1.54184 Å	
結晶サイズ	0.220 x 0.200 x 0.100 mm	
結晶の色、相	薄緑、カットブロック	
結晶系	単斜晶	
空間群	$P2_1/c$	
単位格子寸法	$a = 15.8710(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9.4329(2)$ Å	$\beta = 108.628(3)^\circ$
	$c = 13.8255(4)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
体積	1961.38(10) Å ³	
Z	4	
密度(計算値)	1.214 Mg/m ³	
吸収係数	0.636 mm ⁻¹	
$F(000)$	776	

10

20

30

【表 2 4】

TABLE 24 結晶多形形態Aについてのデータ収集および構造精密化法

回折計	SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas
放射線源	SuperNova (Cu) X線源, CuK α
データ集積方法	オメガスキャン
データ収集のシートレンジ	5.536 to 70.168°
インデックスレンジ	$-19 \leq h \leq 19, -11 \leq k \leq 10, -16 \leq l \leq 12$
収集した反射	19177
独立した反射	3729 [R(int) = 0.0367]
独立した反射のカバー率(coverage)	99.80%
チェック反射のバリエーション	N/A
吸収補正	同等物から半経験的
透過 (最大および最小)	1.00000 および 0.92588
構造解析法	直接法
構造解析プログラム	SHELXTL (Sheldrick, 2014)
精密化法	F^2 に対する完全マトリックス最小二乗法
精密化プログラム	SHELXL-2014 (Sheldrick, 2014)
最小化関数	$\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2$
データ/束縛/ パラメータ	3729 / 0 / 242
F^2 に対する適合度	1.085
D/smax	0
最終 R インデックス	R1 = 0.0424, wR2 = 0.1170
3352 データ; I>2 σ (I)	
全データ	R1 = 0.0511, wR2 = 0.1242
重みづけスキーム	$w=1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.0597P)^2 + 0.8324P]$ where $P=(F_o^2 + 2F_c^2)/3$
消衰係数	n/a
最大差ピーク及びホール	0.271 and -0.201 eÅ ⁻³

10

20

30

40

【0 2 5 7】

原子座標 ($\times 10^4$) および等価等方性変位パラメーター ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) を以下のTable 25 に示す。U (eq) は、直交した U^{ij} テンソルのトレースの3分の1として定義される。

【表 2 5】

Table 25 結晶多形形態 A の原子座標と等価な等方性原子変位パラメータ

原子	x/a	y/b	z/c	U(eq)
O1	0.45370(7)	0.19892(12)	0.55990(8)	0.0266(3)
O2	0.14224(7)	0.22366(11)	0.09073(8)	0.0231(3)
N1	0.18975(9)	0.40009(14)	0.20787(9)	0.0217(3)
N2	0.15225(8)	0.68936(13)	0.13291(9)	0.0174(3)
N3	0.08161(8)	0.66673(13)	-0.04766(8)	0.0173(3)
N4	0.05535(8)	0.56549(14)	-0.12233(9)	0.0207(3)
C1	0.67903(12)	0.3036(2)	1.01386(12)	0.0324(4)
C2	0.63945(10)	0.20816(18)	0.92171(11)	0.0268(4)
C3	0.60495(10)	0.29103(17)	0.82219(11)	0.0248(3)
C4	0.55081(10)	0.20047(18)	0.73244(11)	0.0255(3)
C5	0.50208(11)	0.28940(17)	0.64087(11)	0.0267(4)
C6	0.39815(10)	0.27481(17)	0.47388(11)	0.0226(3)
C7	0.30899(10)	0.31283(18)	0.48637(11)	0.0258(3)
C8	0.25079(11)	0.39347(18)	0.39252(11)	0.0266(4)
C9	0.23777(9)	0.31100(15)	0.29410(10)	0.0190(3)
C10	0.32727(10)	0.26462(18)	0.28483(11)	0.0242(3)
C11	0.38308(10)	0.18422(18)	0.37939(11)	0.0263(3)
C12	0.15017(9)	0.35113(15)	0.11248(10)	0.0178(3)
C13	0.11716(9)	0.46188(16)	0.03462(10)	0.0181(3)
C14	0.11962(9)	0.60824(15)	0.04857(10)	0.0167(3)
C15	0.14622(9)	0.82833(15)	0.12007(10)	0.0176(3)
C16	0.10606(9)	0.89203(16)	0.02292(11)	0.0191(3)
C17	0.07349(9)	0.81007(16)	-0.06238(10)	0.0186(3)
C18	0.07754(9)	0.44396(16)	-0.07066(10)	0.0201(3)
C19	0.18488(10)	0.91867(16)	0.21267(11)	0.0229(3)
C20	0.03181(10)	0.86192(17)	-0.16871(11)	0.0240(3)

結合長 (Å) を以下の Table 26 に示す。

【表 2 6】

TABLE 26 結晶多形形態Aの選択された結合長 (Å)

結合	結合長(Å)	結合	結合長(Å)
O1-C5	1.4220(18)	O1-C6	1.4263(17)
O2-C12	1.2361(18)	N1-C12	1.3483(18)
N1-C9	1.4587(18)	N1-H1	0.86(2)
N2-C15	1.3223(19)	N2-C14	1.3520(18)
N3-C17	1.3673(19)	N3-N4	1.3699(17)
N3-C14	1.3876(17)	N4-C18	1.337(2)
C1-C2	1.522(2)	C2-C3	1.524(2)
C3-C4	1.525(2)	C4-C5	1.510(2)
C6-C11	1.515(2)	C6-C7	1.522(2)
C7-C8	1.533(2)	C8-C9	1.523(2)
C9-C10	1.530(2)	C10-C11	1.526(2)
C12-C13	1.4711(19)	C13-C14	1.393(2)
C13-C18	1.3993(19)	C15-C16	1.4228(19)
C15-C19	1.4966(19)	C16-C17	1.366(2)
C17-C20	1.4889(19)		

10

20

【0 2 5 8】

結合角 (°) を以下のTable 27に示す。

【表 27】

TABLE 27 結晶多形形態Aの選択された結合角 (°)

	結合角(°)		結合角(°)
C5-O1-C6	112.94(12)	C12-N1-C9	124.10(13)
C12-N1-H1	117.2(12)	C9-N1-H1	118.4(12)
C15-N2-C14	117.00(12)	C17-N3-N4	125.85(11)
C17-N3-C14	121.83(12)	N4-N3-C14	112.32(12)
C18-N4-N3	103.31(11)	C1-C2-C3	112.67(14)
C2-C3-C4	113.19(13)	C5-C4-C3	112.06(13)
O1-C5-C4	109.26(13)	O1-C6-C11	108.74(12)
O1-C6-C7	111.90(12)	C11-C6-C7	109.53(12)
C6-C7-C8	110.59(12)	C9-C8-C7	112.07(13)
N1-C9-C8	108.80(12)	N1-C9-C10	110.66(12)
C8-C9-C10	110.86(12)	C11-C10-C9	111.75(12)
C6-C11-C10	110.31(13)	O2-C12-N1	123.40(13)
O2-C12-C13	121.87(12)	N1-C12-C13	114.72(13)
C14-C13-C18	104.31(13)	C14-C13-C12	127.95(12)
C18-C13-C12	127.74(13)	N2-C14-N3	122.10(13)
N2-C14-C13	131.80(13)	N3-C14-C13	106.08(12)
N2-C15-C16	122.47(13)	N2-C15-C19	117.21(12)
C16-C15-C19	120.31(13)	C17-C16-C15	120.52(13)
C16-C17-N3	116.07(12)	C16-C17-C20	126.35(14)
N3-C17-C20	117.57(13)	N4-C18-C13	113.98(13)

10

20

30

【0259】

ねじれ角 (°) を以下のTable 28に示す。

【表 2 8】

TABLE 28 結晶多形形態Aの選択されたねじれ角 (°)

	ねじれ角(°)		ねじれ角(°)
C17-N3-N4-C18	179.61(13)	C14-N3-N4-C18	0.13(15)
C1-C2-C3-C4	-169.88(13)	C2-C3-C4-C5	168.32(13)
C6-O1-C5-C4	173.76(12)	C3-C4-C5-O1	179.50(12)
C5-O1-C6-C11	154.81(13)	C5-O1-C6-C7	-84.07(16)
O1-C6-C7-C8	-179.69(12)	C11-C6-C7-C8	-59.02(17)
C6-C7-C8-C9	55.76(18)	C12-N1-C9-C8	-164.67(13)
C12-N1-C9-C10	73.29(17)	C7-C8-C9-N1	-174.22(12)
C7-C8-C9-C10	-52.31(18)	N1-C9-C10-C11	174.05(13)
C8-C9-C10-C11	53.24(17)	O1-C6-C11-C10	-177.44(12)
C7-C6-C11-C10	59.99(17)	C9-C10-C11-C6	-57.58(17)
C9-N1-C12-O2	8.2(2)	C9-N1-C12-C13	-171.35(12)
O2-C12-C13-C14	178.28(14)	N1-C12-C13-C14	-2.2(2)
O2-C12-C13-C18	-3.0(2)	N1-C12-C13-C18	176.57(13)
C15-N2-C14-N3	0.22(19)	C15-N2-C14-C13	178.26(14)
C17-N3-C14-N2	-1.26(19)	N4-N3-C14-N2	178.24(11)
C17-N3-C14-C13	-179.74(12)	N4-N3-C14-C13	-0.24(15)
C18-C13-C14-N2	-178.04(14)	C12-C13-C14-N2	0.9(2)
C18-C13-C14-N3	0.23(14)	C12-C13-C14-N3	179.21(12)
C14-N2-C15-C16	1.10(19)	C14-N2-C15-C19	-178.08(12)
N2-C15-C16-C17	-1.5(2)	C19-C15-C16-C17	177.68(13)
C15-C16-C17-N3	0.42(19)	C15-C16-C17-C20	-178.56(13)
N4-N3-C17-C16	-178.56(12)	C14-N3-C17-C16	0.87(19)
N4-N3-C17-C20	0.5(2)	C14-N3-C17-C20	179.94(12)
N3-N4-C18-C13	0.03(15)	C14-C13-C18-N4	-0.17(16)
C12-C13-C18-N4	-179.15(13)		

【0 2 6 0】

異方性変位パラメータ ($\text{\AA}^2$) を以下のTable 29に示す。異方性変位べき指数は、次の式で表すことができる： $-2\pi^2 [h^2a^*{}^2U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$

【表 2 9】

TABLE 29 結晶多形形態Aの異方性変位パラメータ ($\text{\AA}^2$)

原子	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O1	0.0271(6)	0.0261(6)	0.0203(5)	0.0010(4)	-0.0013(4)	0.0031(4)
O2	0.0298(6)	0.0165(5)	0.0219(5)	-0.0004(4)	0.0068(4)	-0.0017(4)
N1	0.0305(7)	0.0164(7)	0.0152(6)	0.0008(5)	0.0030(5)	0.0026(5)
N2	0.0194(6)	0.0182(6)	0.0141(5)	-0.0002(5)	0.0047(4)	0.0000(5)
N3	0.0196(6)	0.0194(6)	0.0123(5)	0.0007(5)	0.0043(4)	-0.0008(5)
N4	0.0245(6)	0.0222(7)	0.0147(6)	-0.0023(5)	0.0054(5)	-0.0028(5)
C1	0.0327(9)	0.0406(10)	0.0221(8)	-0.0024(7)	0.0063(7)	-0.0039(7)
C2	0.0259(8)	0.0317(9)	0.0214(8)	-0.0006(6)	0.0056(6)	0.0006(6)
C3	0.0219(7)	0.0293(9)	0.0222(8)	0.0008(6)	0.0054(6)	0.0004(6)
C4	0.0230(7)	0.0301(9)	0.0213(7)	0.0010(6)	0.0042(6)	0.0025(6)
C5	0.0256(8)	0.0279(9)	0.0220(7)	-0.0011(6)	0.0013(6)	-0.0005(6)
C6	0.0237(7)	0.0243(8)	0.0170(7)	0.0021(6)	0.0024(6)	0.0015(6)
C7	0.0296(8)	0.0318(9)	0.0152(7)	0.0003(6)	0.0061(6)	0.0051(7)
C8	0.0303(8)	0.0294(9)	0.0185(7)	0.0003(6)	0.0052(6)	0.0113(7)
C9	0.0225(7)	0.0189(7)	0.0149(7)	0.0029(5)	0.0048(5)	0.0017(6)
C10	0.0254(8)	0.0302(8)	0.0174(7)	-0.0016(6)	0.0074(6)	0.0022(6)
C11	0.0237(7)	0.0311(9)	0.0225(8)	-0.0024(6)	0.0050(6)	0.0070(6)
C12	0.0197(7)	0.0183(7)	0.0160(7)	-0.0004(5)	0.0067(5)	-0.0003(5)
C13	0.0192(7)	0.0194(7)	0.0159(7)	-0.0011(5)	0.0059(5)	-0.0010(5)
C14	0.0176(6)	0.0197(7)	0.0131(6)	0.0019(5)	0.0053(5)	0.0001(5)
C15	0.0176(7)	0.0181(7)	0.0176(7)	0.0000(5)	0.0064(5)	0.0004(5)
C16	0.0201(7)	0.0181(7)	0.0191(7)	0.0029(6)	0.0065(5)	0.0010(5)
C17	0.0169(7)	0.0205(7)	0.0189(7)	0.0043(6)	0.0062(5)	0.0012(5)
C18	0.0225(7)	0.0208(8)	0.0173(7)	-0.0023(5)	0.0066(5)	-0.0025(6)
C19	0.0310(8)	0.0180(7)	0.0182(7)	-0.0007(6)	0.0058(6)	0.0010(6)
C20	0.0262(7)	0.0262(8)	0.0176(7)	0.0074(6)	0.0041(6)	-0.0001(6)

【0 2 6 1】

水素原子座標および等方性原子変位パラメーター ($\text{\AA}^2$) を以下のTable 30に示す。

【表 3 0】

TABLE 30 結晶多形形態Aの水素原子座標および等方性変位パラメータ ($\text{\AA}^2$)

原子	x/a	y/b	z/c	U
H1	0.1913(12)	0.491(2)	0.2163(13)	0.025(5)
H1A	0.726	0.3624	1.0026	0.049
H1B	0.7042	0.2451	1.0749	0.049
H1C	0.6324	0.3648	1.0234	0.049
H2A	0.59	0.1528	0.9319	0.032
H2B	0.6854	0.1403	0.9165	0.032
H3A	0.6561	0.3324	0.8058	0.03
H3B	0.5674	0.3702	0.8317	0.03
H4A	0.5911	0.134	0.7132	0.031
H4B	0.5072	0.1436	0.7535	0.031
H5A	0.4608	0.355	0.6589	0.032
H5B	0.5452	0.3466	0.6191	0.032
H6	0.4291	0.3641	0.4655	0.027
H7A	0.3188	0.3723	0.548	0.031
H7B	0.2781	0.2252	0.4956	0.031
H8A	0.192	0.4124	0.4006	0.032
H8B	0.2789	0.4859	0.388	0.032
H9	0.2013	0.2247	0.2947	0.023
H10A	0.3168	0.2032	0.2241	0.029
H10B	0.3605	0.3493	0.275	0.029
H11A	0.3522	0.0957	0.3867	0.032
H11B	0.4411	0.1584	0.3717	0.032
H16	0.1019	0.9923	0.0173	0.023
H18	0.0673	0.3536	-0.1026	0.024
H19A	0.1438	0.9215	0.2526	0.034
H19B	0.1943	1.015	0.1916	0.034
H19C	0.2419	0.8786	0.2544	0.034
H20A	0.0679	0.8322	-0.2109	0.036
H20B	0.0282	0.9656	-0.1685	0.036
H20C	-0.0281	0.8221	-0.1967	0.036

10

20

30

40

【0 2 6 2】

選択された水素結合情報 ($\text{\AA}$ 及び $^\circ$) を以下のTable 31に示す。

【表 3 1】

TABLE 31 結晶多形態Aの選択された水素結合形成 (Å および°)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N1-H1...N2	0.86(2)	2.18(2)	2.9120(18)	142.0(16)

【0263】

実施例 11 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (式(VIII))の化合物)の結晶多形態Cの調製

10

5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドの結晶形A (実施例10の式(VIII))の化合物(500mg)を50℃で5mLのtert-ブタノールに溶解した。5mLの水を加えると、混濁した混合物が生成し、50℃でさらに1時間攪拌すると透明になった。得られた溶液を、0.45μmPTFEフィルターを使用してすばやく濾過し、透明な濾液をドライアイス/アセトンバッチを使用してすぐに凍結した。得られた物質を20時間凍結乾燥して、灰白色の粉末を得た。結晶形は、XRPDおよびDSCにより形態Cと確認された。

20

【0264】

標題化合物のX線粉末ディフラクトグラムを図10に示す。標題化合物の示差走査熱量測定曲線を図11に示す。熱重量分析では、この物質の重量損失は示さなかった。示差走査熱量測定曲線は、2つの吸熱イベントを示した。1つは約110℃、もう1つは約114℃である。図10のX線粉末ディフラクトグラムの特性を、回折角2θと相対強度(最も強いピークに対するパーセンテージで表示)でTable 32に示す。

【表 3 2】

TABLE 32 結晶多形形態 C の X 線粉末ディフракトグラムデータ

角度 (2θ °)	強度 %
4.9	100
7.1	16.2
9.9	46.2
10.2	7.1
11.0	5.4
11.3	10.2
12.4	10.6
13.9	4.1
14.1	3.9
14.5	3.4
14.9	10.6
15.1	10.8
15.7	4.2
16.0	4.7
16.6	8.0
18.0	8.0
19.3	9.2
19.9	11.2
20.4	12.9
21.0	4.2
26.0	5.6
26.4	17
27.4	6.0

10

20

30

【0265】

実施例 12 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(式(VIII))で示される化合物)の結晶水和物形態 D の調製

10 mL の水中の、1.0 g の 5, 7-ジメチル-N-((1S*, 4S)-4-(ペンチルオキシ)シクロヘキシル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド結晶形 B (実施例 7 の式(VIII))で示される化合物)の懸濁液を、25℃で10日間攪拌した後、濾過した。得られた灰白色の固形物は、XRPDおよびDSCにより結晶性の水和物形態 D であることを確認した。

【0266】

標題化合物の X 線粉末ディフракトグラムを図 12 に示す。標題化合物の示差走査熱量測定曲線を図 13 に示す。熱重量分析は、0℃～120℃の領域で約 6.8 wt % の重量損失を示し、これは 1.5 モル当量の水の損失に相当する。これは、固体の KF 解析によっても確認された。示差走査熱量測定曲線は、最終的には約 108～115℃の最終イベントに至るいくつかの吸熱イベントを示した。低温の吸熱イベントは水の損失に関連し、最終的な吸熱イベントは形態 A の融解に関連し、これは水の損失時にこれらの条件下で水和物形態 D が形態 A に変換することを示唆している。周囲温度で水和物 D を真空乾燥すると、結晶は部分的に形態 C に変化し、このプロセスは、大気圧でも、より高い温度で加速される。図 12 の X 線粉末ディフракトグラムの特性を、回折角 2θ と相対強度(最も強いピークに対するパーセンテージで表示)として以下の Table 33 に示す。

40

50

【表 3 3】

TABLE 33 結晶多形形態 D の X 線粉末ディフラクトグラムデータ

角度 (2θ °)	強度 %
3.8	100
7.3	3.5
7.6	35.7
9.1	3.1
9.4	23.1
10.3	4.4
11.0	6.5
11.5	2.6
12.5	1.5
13.0	5.3
14.0	7.6
14.1	11.5
14.4	2.4
14.6	2.7
15.0	3.4
15.3	3.7
15.6	7.6
16.7	4.2
18.2	7.3
18.9	5.6
19.1	7.0
19.9	5.3
20.1	7.0
20.5	2.9
21.8	4.8
22.1	17.3
22.9	11.5
23.6	5.5
24.3	3.9
24.8	4.8
25.4	8.6
26.1	11.2
27.9	3.8
28.1	4.1

10

20

30

40

【0 2 6 7】

参照による組み込み

本明細書で参照される特許文書および科学文献それぞれの開示内容全体が、すべての目的のために参照により組み込まれる。

【0 2 6 8】

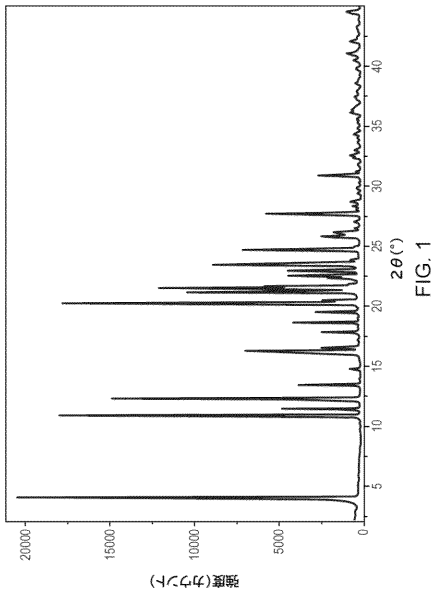
等価物

本発明は、その精神または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化され得る。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載の本発明を制限するのではなく、全ての点で例証的であるとみなされるべきである。本発明の範囲は、先の明細書によってではなく、添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の同等な意味お

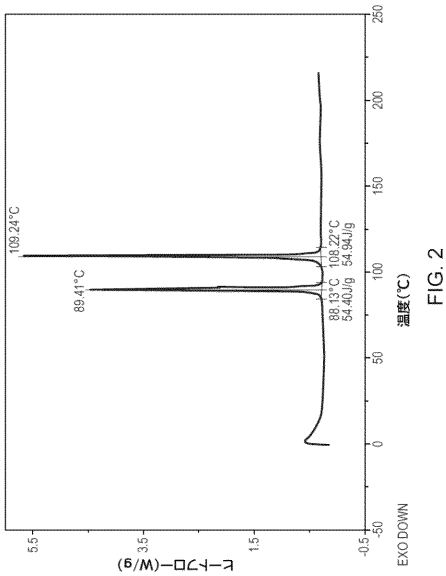
50

よび範囲内にあるすべての変更が、本発明に包含されることが意図される。

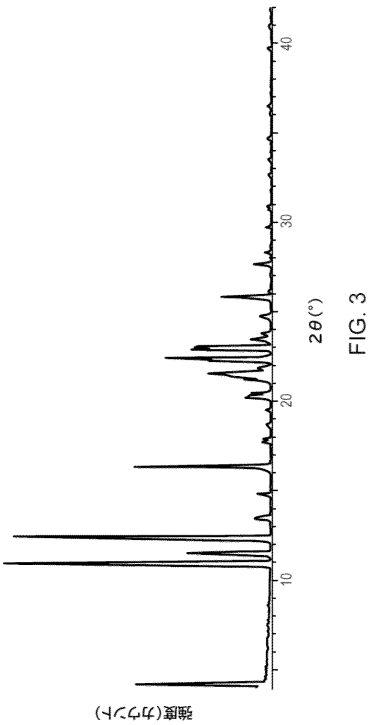
【図 1】



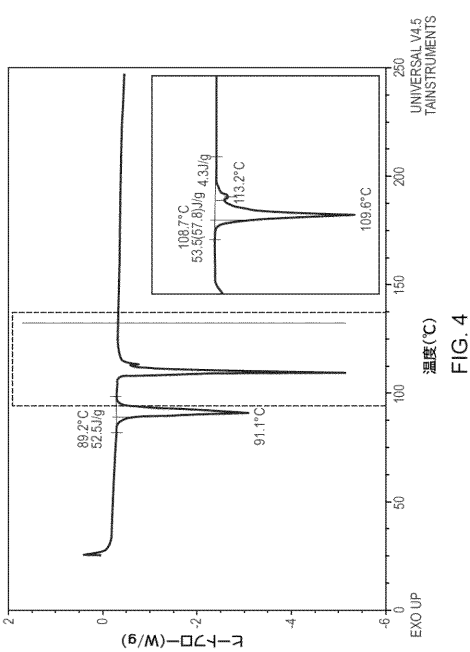
【図 2】



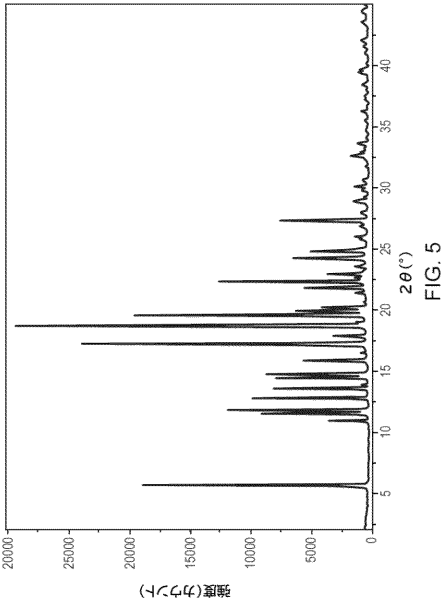
【図 3】



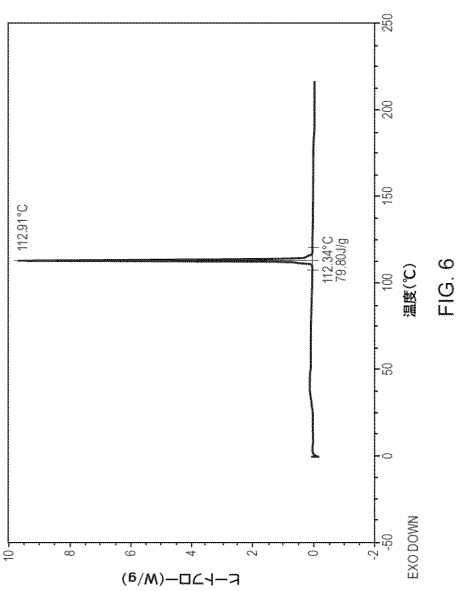
【図 4】



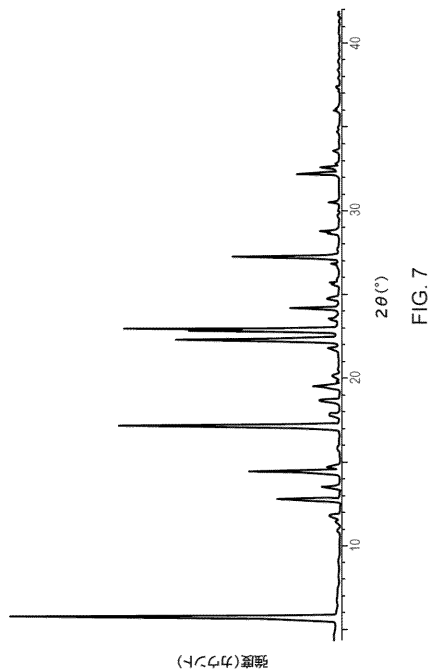
【図 5】



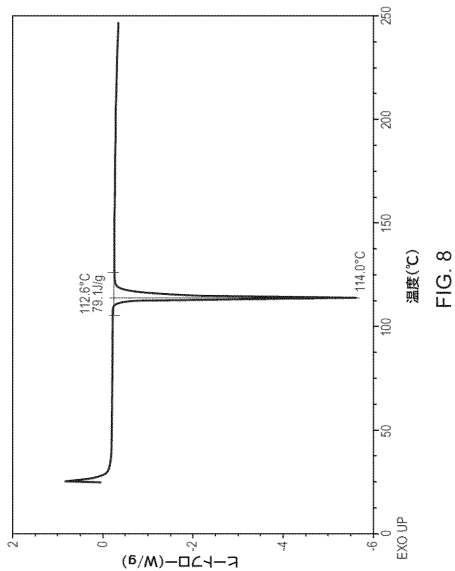
【図 6】



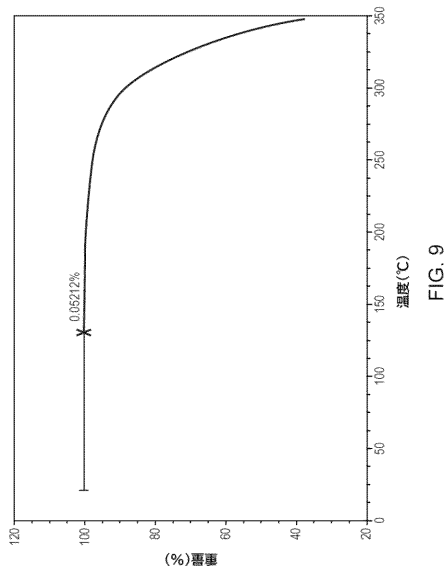
【図 7】



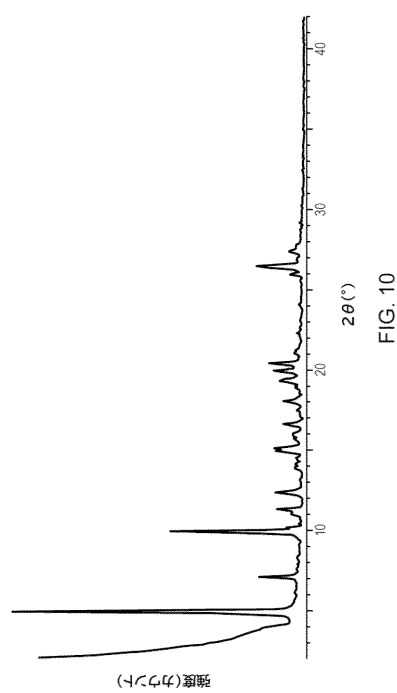
【図 8】



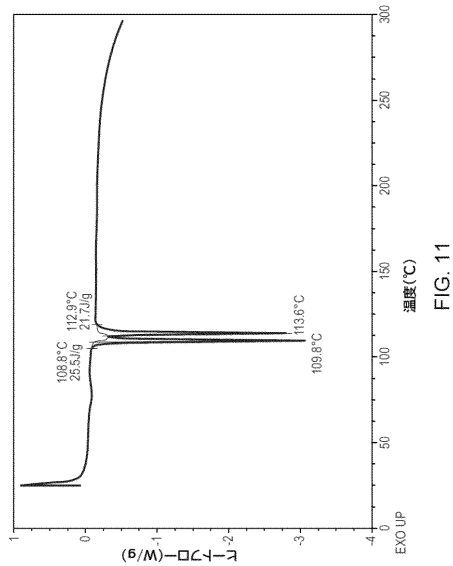
【図 9】



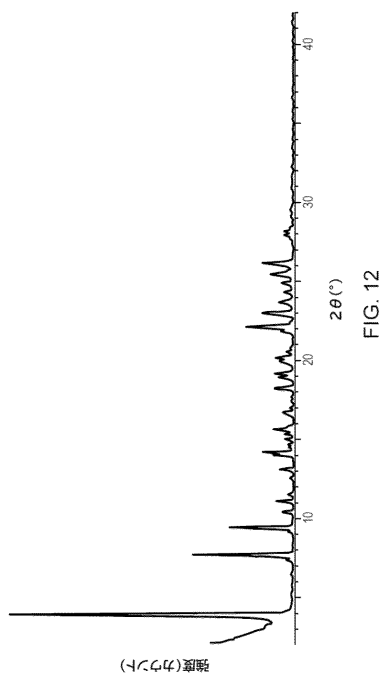
【図 10】



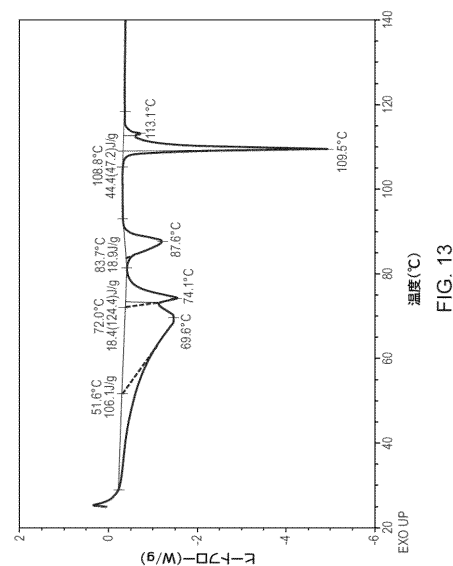
【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/067330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/073895 A1 (LYSOSOMAL THERAPEUTICS INC [US]) 12 May 2016 (2016-05-12) paragraph [0323]; claims 1, 38, 47; example 40	1-45, 79-110
A	CAIRA M R ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 page 165 - page 166	1-45

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2019

Date of mailing of the international search report

03/06/2019

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Grégoire, Ariane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/067330

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-45(completely); 79-110(partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2018/ 067330

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-45(completely); 79-110(partially)

Compound as defined in claim 1 in crystalline form and its use in pharmaceutical compositions for the treatment of neurodegenerative diseases.

2. claims: 46-78(completely); 79-110(partially)

Preparation process of the intermediate compound of formula (IV) and its use in the preparation of the compound of claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/067330

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016073895 A1	12-05-2016	AU 2015342887 A1	15-06-2017
		BR 112017009276 A2	19-12-2017
		CA 2966583 A1	12-05-2016
		CN 107001379 A	01-08-2017
		EA 201790995 A1	31-10-2017
		EP 3215511 A1	13-09-2017
		JP 2017533968 A	16-11-2017
		KR 20170082577 A	14-07-2017
		US 2017183354 A1	29-06-2017
		US 2017334916 A1	23-11-2017
		WO 2016073895 A1	12-05-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
		C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 レナート・ティ・スケルリ
アメリカ合衆国 0 2 4 6 5 マサチューセッツ州ウエスト・ニュートン、クロッカー・サークル 1 2 番

(72)発明者 カレル・マリー・ジョセフ・ブランズ
アメリカ合衆国 8 9 1 2 1 ネバダ州ラスベガス、サウス・モハビ・ロード 3 1 3 5 番、アパートメント 2 5 6

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF03 GG01 HH01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06
ZA12 ZA15 ZA18 ZA33 ZA81 ZB26 ZC21 ZC35
4H039 CA71 CE40