

(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2017-514841

(P2017-514841A)

(43) 公表日 平成29年6月8日(2017.6.8)

| (51) Int.Cl. | F 1 | C O 7 D 401/06 | C S P | テーマコード (参考) |
|--------------------|-----------|----------------|-------|-------------|
| C07D 401/06 | (2006.01) | C O 7 D 401/06 | C S P | 4 C O 6 3 |
| A61P 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | | 4 C O 8 4 |
| A61P 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | | 4 C O 8 6 |
| A61P 11/02 | (2006.01) | A 6 1 P 11/02 | | |
| A61P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2016-565442 (P2016-565442) | (71) 出願人 | 513226438 アトピックス テラピューティクス リミテッド 英國, ロンドン ダブリューシー2アール1ビーエイチ, ストランド 265 |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年5月1日 (2015.5.1) | (74) 代理人 | 110000671 八田国際特許業務法人 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成28年12月28日 (2016.12.28) | (72) 発明者 | ヒルファイカー, ロルフ スイス, ツェーハー-4303 カイザー アウグスト, レマーパルク 2, ソリヴァス アクチングゼルシャフト |
| (86) 國際出願番号 | PCT/GB2015/051296 | (72) 発明者 | グロッス-センダー, カーチャ スイス, ツェーハー-4303 カイザー アウグスト, レマーパルク 2, ソリヴァス アクチングゼルシャフト |
| (87) 國際公開番号 | W02015/166280 | | 最終頁に続く |
| (87) 國際公開日 | 平成27年11月5日 (2015.11.5) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 1407820.8 | | |
| (32) 優先日 | 平成26年5月2日 (2014.5.2) | | |
| (33) 優先権主張国 | 英國 (GB) | | |

(54) 【発明の名称】多形形態の [5-フルオロ-3-({2-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルインドール-1-イル] -酢酸

(57) 【要約】

本発明は、他の形態よりも高い溶解度を有し、ゆえに安定薬剤を調製するのに有用である多形形態の [5-フルオロ-3-({2-[(4-フルオロベンゼン) スルホニル] ピリジン-3-イル} メチル) -2-メチルインドール-1-イル] -酢酸に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3 0 6 8 ± 2 c m -¹、3 0 5 4 ± 2 c m -¹、2 9 7 6 ± 2 c m -¹、1 5 8 2 ± 2
 c m -¹、1 4 2 7 ± 2 c m -¹、1 2 9 8 ± 2 c m -¹、1 2 1 3 ± 2 c m -¹、1 1
 9 0 ± 2 c m -¹、1 1 6 4 ± 2 c m -¹、1 0 6 0 ± 2 c m -¹、9 5 6 ± 2 c m -¹
 、9 2 7 ± 2 c m -¹、8 3 4 ± 2 c m -¹、7 0 0 ± 2 c m -¹、5 0 2 ± 2 c m -¹
 、4 2 1 ± 2 c m -¹、4 0 1 ± 2 c m -¹、3 8 8 ± 2 c m -¹、3 6 3 ± 2 c m -¹
 、3 5 3 ± 2 c m -¹、3 0 1 ± 2 c m -¹、2 0 8 ± 2 c m -¹、1 1 6 ± 2 c m -¹
 に特徴的なピークを示すFT-ラマンスペクトルを示すことを特徴とする、多形形態の[
 5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル]ピリジン-3-イルメチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸(化合物1)。
 10

【請求項 2】

2%以下の他の形態の化合物1を含む、請求項1に記載の多形形態の化合物1。

【請求項 3】

0.1%重量以下の溶媒を含む、請求項1または2に記載の多形形態の化合物1。

【請求項 4】

- a. [5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル]ピリジン-3-イルメチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸を、メチルエチルケトン中に懸濁すること；
- b. 懸濁液を約15～25の温度で15～30日間攪拌すること；および、
- c. 固体[5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル]ピリジン-3-イルメチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸を単離、乾燥すること、

を有する、請求項1～3のいずれか1項に記載の多形形態の化合物1の調製方法。

【請求項 5】

- d. 段階(c)の産物を、約65～80の高温でメチルエチルケトンに溶解して飽和溶液を得ること；

e. 前記溶液を部分的に蒸発すること；

f. 前記混合物を20～36時間攪拌して結晶化を行うこと；および

g. 結晶性の化合物1を単離すること、

をさらに有する、請求項3に記載の方法。

【請求項 6】

- h. 約65～80の高温でメチルエチルケトンにおける化合物1の飽和溶液を調製すること；

i. 前記溶液に請求項3に記載の段階(g)の結晶性産物をまくこと(seed)；

j. 結晶化を行うこと；および

k. 前記結晶性産物を単離すること、

をさらに有する、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

- 段階(i)のための種結晶として請求項4に記載の段階(k)の産物を使用して、段階(h)～段階(k)を繰り返すことを有する、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

医薬に使用するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の多形形態の化合物1。

【請求項 9】

喘息、喘息悪化、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎結膜炎(allergic rhinitis conjunctivitis)、鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎、接触過敏症(接触性皮膚炎を含む)、好酸球性咳(eosinophilic cough)、好酸球性気管支炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー、炎症性大腸炎、潰瘍性結腸炎、クローアン病、肥満細胞症、蕁麻疹、好酸球増加症候群、高IgE症候群、線維症、チャーグ・ストラウス症候群および多発性硬化症から選択されるCRTDH2が介在する疾患(CRTDH2-mediated disease)または症状の治療ま
 40
 50

たは予防に使用される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1。

【請求項 10】

喘息、喘息悪化、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎結膜炎(allergic rhinitis conjunctivitis)、鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎、接触過敏症(接触性皮膚炎を含む)、好酸球性咳(eosinophilic cough)、好酸球性気管支炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー、炎症性大腸炎、潰瘍性結腸炎、クローン病、肥満細胞症、蕁麻疹、好酸球増加症候群、高 Ig E 症候群、線維症、チャーグ・ストラウス症候群および多発性硬化症から選択される C R T H 2 が介在する疾患(CRTH2-mediated disease)または症状の治療または予防方法であって、このような治療を必要とする患者に有効量の請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 を投与することを有する、方法。10

【請求項 11】

喘息、喘息悪化、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎結膜炎(allergic rhinitis conjunctivitis)、鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎、接触過敏症(接触性皮膚炎を含む)、好酸球性咳(eosinophilic cough)、好酸球性気管支炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー、炎症性大腸炎、潰瘍性結腸炎、クローン病、肥満細胞症、蕁麻疹、好酸球増加症候群、高 Ig E 症候群、線維症、チャーグ・ストラウス症候群および多発性硬化症から選択される C R T H 2 が介在する疾患(CRTH2-mediated disease)または症状の治療または予防のための薬剤の調製における請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 の使用。20

【請求項 12】

感染症、例えば、細菌、ウィルスまたは真菌感染症の治療に使用される請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

細菌、ウィルスまたは真菌感染症の治疗方法であって、このような治療を必要とする患者に有効量の請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを有する、方法。

【請求項 14】

感染症、例えば、細菌、ウィルスまたは真菌感染症の治療のための医薬の調製における請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 および薬学的にまたは獣医学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物または獣医用組成物。30

【請求項 16】

C R T H 2 レセプターでの P G D₂ または他のアゴニストによって仲介される疾患および症状の治療に使用できる 1 以上の追加の活性薬剤を含む請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記追加の活性薬剤が、

他の C R T H 2 レセプターアンタゴニスト

トシリ酸スプラタストおよび同様の化合物；

メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソブレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシリ酸ビトルテロールおよびピルブテロール等の 2 アドレナリンレセプター^{アゴニスト}、またはテオフィリンやアミノフィリン等のメチルキサンチン類、クロモグリク酸ナトリウム等の肥満細胞安定剤、またはチオトロピウム等のムスカリーン性レセプター^{アンタゴニスト}；40

抗ヒスタミン薬、例えば、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン(desloratadine)、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチンおよびクロルフェニラミン等のヒスタミン H₁ レセプター^{アンタゴニスト}、または H₄ レセプター^{アンタゴニスト}；

プロピルヘキセドリン フェニレフリン(propylhexedrine phenylephrine)、フェニル

50

プロパノールアミン、プソイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩およびエチルノルエピネフリン塩酸塩等の₁および₂アドレナリンレセプターagonist；

ケモカインレセプター機能を有するモジュレーター、例えば、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリーについて)、またはCXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリーについて)ならびにCX₃-CファミリーについてはCX₃CR1；

モンテルカスト、ブランルカストおよびザフィルルカスト等のロイコトリエンアンタゴニスト；

10

ジロイトン、ABT-761、フェンロイトン(fenleuton)、テポキサリン、Abbot-79175、N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホニアミド(alkylsulfonamide)、2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン、ZD2138等のメトキシテトラヒドロピラン(methoxytetrahydropyran)、SB-210661、L-739010等のピリジニル-置換-2-シアノナフタレン化合物、L-746,530等の2-シアノキノリン化合物、MK-591、MK-886およびBAY-X-1005等のインドールおよびキノリン化合物等の、5-リポキシゲナーゼ阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FRAP)阻害剤等のロイコトリエン生合成阻害剤；

ロフルミラスト等のPDE4阻害剤を含む、ホスホジエステラーゼ阻害剤(Phosphodiesterase inhibitor)；

20

オマリズマブ等の抗-IgE抗体治療薬；

(特にアトピー性皮膚炎の治療を目的として)フシジン酸等の抗感染症薬；

(特にアトピー性皮膚炎の治療を目的として)クロトリマゾール等の抗真菌薬；

タクロリムスおよび特に炎症性皮膚疾患の場合にはピメコロリムス、またはあるいはFK-506、ラバマイシン、シクロスボリン、アザチオプリンもしくはメトレキサート等の免疫抑制剤；

Grazax等のアレルゲン免疫療法剤を含む免疫療法剤；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、フランカルボン酸モメタゾン(mometasone furoate)およびインターフェロン、TNFまたはGM-CSF等のTh1サイトカイン反応を促進するフルチカゾンフランカルボン酸エステル(fluticasone furoate)薬等のコルチコステロイド；

30

DPアンタゴニスト等の他のレセプターで作用するPGD₂の他のアンタゴニスト；

TNF変換酵素(TNF converting enzyme)(TACE)の阻害剤、抗-TNFモノクローナル抗体、TNFレセプター免疫グロブリン分子、他のTNFイソ型の阻害剤、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン等のプロピオン酸類(propionic acids)、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダクおよびアパゾン等のフェナメート類(fenamates)、フェニルブタゾン等のピラゾロン類(pyrazolones)、ならびにアスピリン等のサリシレート類(salicylates)等の非選択性COX-1/COX-2阻害剤(non-selective COX-1/COX-2 inhibitor)、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ(fofecoxxib)、バルデコキシブ(valdecoxib)およびエトロコキシブ等のCOX-2阻害剤、低用量(low dose)メトレキサート、レフルノミド、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口金剤等のサイトカイン生成を調節する薬；

Th2サイトカインに対する遮断モノクローナル抗体(blocking monoclonal antibodies)および可溶性レセプター等のTh2サイトカインIL-4およびIL-5の活性を調節する薬；

40

ロシグリタゾン等のPPAR-αagonist；または

シナジス(パリビズマブ)等の抗-RSV抗体および将来ライノウイルス感染症の治療に使用される可能性のある薬剤、例えば、インターフェロン-α、インターフェロン-

50

または他のインターフェロン等の組み合わせ、
から選択される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記追加の活性薬剤がモンテルカストである、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の多形形態および薬学的にまたは獣医学的に許容できる賦形剤を組み合わせる(bring into association)ことを有する、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または獣医用組成物の調製方法。

【請求項 2 0】

C R T H 2 レセプターでの P G D₂ 作用によって仲介される疾患または症状の治療に、
同時に、別にまたは逐次使用される混合製剤(combined preparation)として請求項 1 ~ 3
のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 および請求項 1 7 に列挙された 1 以上の薬剤
を含む製品(product)。

【請求項 2 1】

前記医薬が、C R T H 2 および / または D P レセプターでの P G D₂ または他のアゴニスト
によって仲介される疾患および症状の治療に使用できる追加の活性薬剤をさらに含む
、請求項 1 1 または請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記追加の活性薬剤が、請求項 1 7 に列挙された薬剤の一つである、請求項 2 1 に記載
の使用。

【請求項 2 3】

(a) 請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の多形形態の化合物 1 を含む第 1 の容器；お
よび

(b) C R T H 2 レセプターでの P G D 2 または他のアゴニストによって仲介される疾
患および症状の治療に使用できる追加の活性薬剤を含み、この際、前記追加の活性薬剤が
請求項 1 7 に列挙された薬剤から選択される、第 2 の容器、
を有する、C R T H 2 レセプターでの P G D 2 の作用によって仲介される疾患または症状
の治療のためのキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、薬剤として有用である新規な多形形態の化合物に、この多形体を調製する
方法、これを含む組成物、ならびに喘息、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎等のア
レルギー性疾患ならびにプロスタグランジン D₂ (P G D₂) または好酸球、好塩基球お
よび T h 2 リンパ球を含む細胞の C R T H 2 レセプターで作用する他のアゴニストによ
って仲介される他の炎症性疾患等の治療および予防における使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

P G D₂ は、局所的な組織損傷、正常な刺激もしくはホルモン刺激に応答してまたは細
胞活性化経路を介して細胞によって合成される化学伝達物質の一種である、エイコサノイ
ドである。エイコサノイドは、体中の様々な組織の特定の細胞表面レセプターに結合して
、これらの組織内で様々な作用を媒介する。P G D₂ は、肥満細胞、マクロファージおよ
び T h 2 リンパ球によって産生されることが知られており、抗原でチャレンジされた喘息
患者の気道で高濃度で検出された(Murray et al., (1986), N. Engl. J. Med. 315: 800-
804)。P G D₂ の気道への点滴注入により、気管支収縮(Hardy et al., (1984) N. Engl.
J. Med. 311: 209-213; Sampson et al., (1997) Thorax 52: 513-518)および好酸球蓄
積(Emery et al., (1989) J. Appl. Physiol. 67: 959-962)を含む喘息反応の多くの特徴
が誘発され得る。

【0 0 0 3】

体外から投与された P G D₂ が炎症反応を誘導する可能性は、抗原に応答して過渡の好

10

20

30

40

50

酸球性肺炎症およびT h 2 サイトカイン産生を示すヒト PG D₂ シンターゼを過剰発現する形質転換マウスを用いることによって確認された(Fujitani et al., (2002) J. Immuno l. 168: 443-449)。

【0004】

最初に発見されたPG D₂ に特異的なレセプターは、細胞内cAMP レベルの上昇に関連するDP レセプターであった。しかしながら、PG D₂ が、T h 2 リンパ球、好酸球及び好塩基球によって発現するCRT H 2 (T h 2 細胞で発現する化学誘引物質受容体-同族分子(chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells))と称されるGタンパク質結合レセプターとの相互作用による炎症促進活性(proinflammatory activity)の多くを媒介すると考えられる(Hirai et al., (2001) J. Exp. Med. 193: 255-261, および欧州特許第0851030号明細書(EP 0851030)および欧州特許出願公開第1211513号明細書(EP - A - 1211513)およびBauer et al., 欧州特許出願公開第1170594号明細書(EP - A - 1170594))。選択的CRT H 2 アゴニストである13, 14-ジヒドロ-15-ケト-PGD₂(13,14 dihydro-15-keto-PGD₂) (DK - PGD₂) および15R-メチル-PGD₂(15R-methyl-PG D₂)がこの反応を誘導し、PGD₂ の作用が抗CRT H 2 抗体によって遮断されるため、T h 2 リンパ球及び好酸球の活性化へのPGD₂ の作用がCRT H 2 により媒介されることは明らかであると思われる(Hirai et al., 2001; Monneret et al., (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 349-355)。これに対して、選択的DPアゴニストであるBW 245Cは、T h 2 リンパ球または好酸球の遊走を促進しない(Hirai et al., 2001; Gervais et al., (2001) J. Allergy Clin. Immunol. 108: 982-988)。これらの証拠により、CRT H 2 レセプターでPGD₂ をアンタゴニスト化することは、喘息、アレルギー性鼻炎及びアトピー性皮膚炎などのT h 2 依存性アレルギー疾患の炎症成分を処置するための魅力的なアプローチである。

【0005】

欧州特許出願公開第1170594号明細書(EP - A - 1170594)は、全てがCRT H 2 レセプターでのPGD₂ または他のアゴニストの作用によって仲介される、アレルギー性喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、自己免疫、再かん流傷害および数多くの炎症症状炎症症状の処置に使用される化合物を同定するのに使用できることを示唆する。

【0006】

欧州特許出願公開第1170594号明細書(EP - A - 1170594)の公開以降、CRT H 2 アンタゴニスト活性を有する化合物に関して非常に多くの公報が存在する。

【0007】

我々の先願である、国際公開第2005/044260号(WO - A - 2005 / 044260)、国際公開第2006/095183号(WO 2006 / 095183)および国際公開第2008/012511号(WO 2008 / 012511)では、CRT H 2 レセプターでのPGD₂ のアンタゴニストである化合物が開示される。これらの化合物は、1以上のさらなる置換基で置換されてもよいCH₂-アリール基で3位を置換されたインドール-1-酢酸(indole-1-acetic acid)誘導体である。上記公報に記載される化合物は、RT H 2 レセプターでPGD₂ のインビトロでの強力なアンタゴニストである。

【0008】

我々の先願である国際公開第2009/090414号(WO 2009 / 090414)は、国際公開第2008/012511号(WO 2008 / 012511)の化合物のピリジル類似体に関する。驚くべきことに、特定のピリジル位置異性体およびこの置換体により、有効性と薬物動態論的特性との最適なバランスがとれることができた。詳細には、ピリジン-3-イル位置異性体の2位にフェニルスルホニル置換基を導入することによって、機能的なインビトロ分析での良好な有効性およびインビトロでの良好な薬物動態を併せ持つ化合物が得られることを見出した。

【0009】

10

20

30

40

50

国際公開第2009/090414号(WO2009/090414)に記載される化合物は、予想されるように、CRTTH2レセプターでのPGD₂の作用によって仲介される疾患及び症状の治療に有用である。これらの化合物の一つである、[5-フルオロ-3-[{2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル]-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸(化合物1)が特に有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】欧州特許第0851030号明細書

10

【特許文献2】欧州特許出願公開第1211513号明細書

【特許文献3】欧州特許出願公開第1170594号明細書

【特許文献4】国際公開第2005/044260号

【特許文献5】国際公開第2006/095183号

【特許文献6】国際公開第2008/012511号

【特許文献7】国際公開第2009/090414号

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Murray et al., (1986), N. Engl. J. Med. 315: 800-804

【非特許文献2】Hardy et al., (1984) N. Engl. J. Med. 311: 209-213

20

【非特許文献3】Sampson et al., (1997) Thorax 52: 513-518

【非特許文献4】Emery et al., (1989) J. Appl. Physiol. 67: 959-962

【非特許文献5】Fujitani et al., (2002) J. Immunol. 168: 443-449

【非特許文献6】Hirai et al., (2001) J. Exp. Med. 193: 255-261

【非特許文献7】Monneret et al., (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 349-355

【非特許文献8】Gervais et al., (2001) J. Allergy Clin. Immunol. 108: 982-988

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

[5-フルオロ-3-[{2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル]-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸の合成方法は国際公開第2009/090414号(WO2009/090414)に記載されているが、本願発明者らは、この方法によって製造される化合物のバッチが非晶質であることを見出した。

30

【0013】

結晶形態は、しばしば、非晶質形態より安定であるため、非晶質形態は時間がたつと自然に結晶形態に変換される可能性がある。異なる形態の化合物は薬物動態論的特性が異なるため、薬学的に活性のある化合物の場合には、これは明らかに問題である。したがって、本願発明者らは化合物1の結晶形態を開発することを試みた。

【0014】

本願発明者らはまた、化合物1の非溶媒和(non-solvated)形態の結晶形態を調製しようとした。水和物が通常他の溶媒和物より好ましいものの、多くの溶媒和物が周囲温度で熱力学的に不安定であるため、非溶媒和(non-solvated)形態が多くの場合医薬組成物の調製により適切である。

40

【課題を解決するための手段】

【0015】

[5-フルオロ-3-[{2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル]-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸が互変的(enantiotropic)であることが本願発明者らによって見出され、ゆえに、安定した多形形態の化合物が温度に依存する。本願発明者らは、この化合物の3種の異なる多形形態を発見した：正確な転移温度は決定しにくいものの、高温で熱力学的に安定である、形態1と称される第1の形態；約60～65までの温度で熱力学的に安定である、(形態2と称される)第2の形態；約

50

態；ならびに形態2及び形態1の安定性範囲の間で安定である、第3の形態（形態3）。

【0016】

第3の多形形態は、室温で最も熱力学的に安定な形態ではないものの、形態1および形態2よりも高い安定性を有するとの利点を有している。したがって、これは化合物1の非常に有利な形態である。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、化合物1、バッヂ1のPXRDパターンを示す。

【図2】図2は、化合物1、バッヂ3のPXRDパターンを示す。

【図3】図3は、化合物1、バッヂ3のFT-ラマンスペクトルを示す。このスペクトルは、予備的な多形性の研究のためのリファレンスとして使用された。最も顕著なラマンピークを図に表示する。
10

【図4】図4は、25から250の温度範囲および10/分の加熱速度での化合物1、バッヂ3のTG-FTIRのプロットを示す。

【図5】図5は、化合物1、バッヂ1の示差走査熱量測定トレースである。

【図6】図6は、時間に対するサンプルの外部の相対湿度およびサンプル重量%を示す化合物1、バッヂ1の動的蒸気吸着(dynamic vapour sorption)曲線である。

【図7】図7は、相対湿度に対するサンプル重量%を示す化合物1、バッヂ1の別の動的蒸気吸着(dynamic vapour sorption)曲線である。

【図8】図8は、化合物1、バッヂ2のPXRDパターンを示す。

【図9】図9は、化合物1、バッヂ1を酢酸エチルで再結晶化した後、得られた結晶固体を乾燥する（実施例3）ことによって得られる産物のPXRDパターンを示す。

【図10】図10は、実施例3の産物（形態1；赤色、ファイル：H906）およびLeBail-fitに基づいて算出されたデータ（青色）間のフィットを示す、実施例3の再結晶化・乾燥産物（多形形態1）のPXRDパターンの詳細である。下段には、相違プロット(difference plot)を赤色で示す。
20

【図11】図11は、DMSO-d6における実施例4の実験P15の産物（多形形態1）の¹H NMRプロットである。

【図12】図12は、実施例4の実験P9の産物（多形形態2）のFT-ラマンスペクトルを示す。
30

【図13】図13は、実施例4の実験P9の産物（多形形態2）のPXRDパターンを示す。材料は結晶性である。

【図14】図14は、DMSO-d6における実施例4の実験P9の産物（形態2）の記録された¹H NMRである。

【図15】図15は、実施例4の実験P6の産物（形態2との混合物における形態3）のFT-ラマンスペクトルを示す。

【図16】図16は、実施例4の実験P6の産物と実施例4の実験P9の産物（形態2）とを比較したPXRDパターンの詳細である。

【図17】図17は、実施例6の実験P24の産物（多形形態2）（赤色、ファイル：J893）の実験パターンおよびLeBail-fitに基づいて算出されたデータ（青色）間のフィットを示す、実施例6の産物P24のPXRDパターンの詳細である。下段には、相違プロット(difference plot)を赤色で示す。
40

【図18】図18は、多形形態3（実施例6の産物）のPXRDパターンを示す。

【図19】図19は、多形形態3（実施例6の産物）のFT-ラマンスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

したがって、本発明の第一の態様では、 $3068 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3054 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2976 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1427 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1213 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1190 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1164 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1060 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $956 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $834 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 7
50

$0.0 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $5.02 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $4.21 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $4.01 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3.88 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3.63 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3.53 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3.01 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2.08 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1.16 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ に特徴的なピークを示すFT-ラマンスペクトルを示すことを特徴とする、多形形態(polymorphic form)の[5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル]ピリジン-3-イルメチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸([5-fluoro-3-(2-[(4-fluorobenzene)sulfonyl]pyridin-3-yl)methyl]-2-methylindol-1-yl]-acetic acid)(化合物1)が提供される。

【0019】

化合物1の多形形態3に関する完全なラマンスペクトルは、 $3086 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3068 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3054 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2976 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2940 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2919 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2757 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1629 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1582 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1571 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1485 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1463 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1451 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1427 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1384 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1355 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1311 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1298 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1213 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1190 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1164 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1152 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1131 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1094 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1060 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1021 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $956 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $927 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $908 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $882 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $834 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $824 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $773 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $728 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $717 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $700 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $674 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $655 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $630 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $586 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $569 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $539 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $502 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $444 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $421 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $401 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $388 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $363 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $353 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $301 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $279 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $234 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $208 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $170 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $116 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ に特徴的なピークを示す；

この際、下線がひかれたシグナルは、少なくとも 2 cm^{-1} ほど化合物1の他の多形形態のシグナルとは異なるものである。

【0020】

この多形形態(形態3として知られている)は、 $60 \sim 65$ を上回る温度で熱力学的に安定である。さらに、形態3は、絶食状態および接触状態でシミュレートされた調液の両方で、化合物1の最も可溶性のある形態であり、これは、製剤目的およびインビボでのその生体利用性の両方にとて有利であることを示しうる。

【0021】

任意に多形形態2と混合した、化合物1の多形形態3は、純粋な多形形態2の調製のための有用な出発材料であることも見出されている。

【0022】

多形形態3は、示差走査熱量測定によって測定される際に 200 で溶融シグナルを示し、約 $60 \sim 65$ を上回る温度で安定である。この温度以下である場合には、形態2が熱力学的により安定な形態であり、形態1は非常に高い温度で熱力学的に安定であるが、化合物1の異なる形態の混合物を用いて懸濁平衡実験(suspension equilibration experiment)を用いて測定を一般的に行い、この実験では、化合物1が転移温度に達する前に分解するようみえるため、形態2及び形態3の間の転移温度を測定することは困難である。

【0023】

適切には、化合物1の多形形態3が純粋であるまたは実質的に純粋である。ゆえに、それは、一般的に 10% 以下の他の形態の化合物1を含み、好ましくは 5% 以下、より好ましくは 2% 以下および最も好ましくは 1% 以下の他の形態の化合物1を含む。他の形態の化合物1は、非晶質形態または形態1もしくは3であってもよい。

【0024】

また、化合物1の多形形態3は他の不純物、例えば、残留溶媒を実質的に含まないことが好ましい。したがって、適切には、化合物1の多形形態2は、1重量%以下の溶媒(例

10

20

30

40

50

えば、メチルエチルケトン)を含む。より適切には、これは、0.5重量%以下、好ましくは0.2重量%以下およびより好ましくは0.1重量%以下を含む。

【0025】

化合物1の調製方法は、国際公開第2009/090414号(WO 2009/090414)に記載される。しかしながら、すでに述べているように、記載された方法では、非晶質形態の化合物が得られると思われる。この産物を再結晶化することによって、多形形態1が得られる。

【0026】

多形形態3は、メチルエチルケトン中で、室温で、長期間、例えば、15~30日間相平衡(phase equilibration)することによって、国際公開第2009/090414号(WO 2009/090414)に記載される産物から調製されてもよい。特定の場合には、多形形態2は、多形形態、形態3との混合として得られる。

【0027】

したがって、必要に応じて、多形形態3は、約20~36時間、しかし適切には24~25時間の間、高温で、典型的には60~80、しかしより一般的には65~80、および典型的には70~75で、メチルエチルケトン中で、さらなる相平衡(phase equilibration)によって、形態2および形態3の混合物より得ることができる。

【0028】

仮により純粋な産物が要求される場合は、この方法は、約65~80、より一般的には70~75の高温でメチルエチルケトン中の化合物1の飽和溶液に、上記手順で得られた多形形態3の結晶をまいて(seed)、結晶化を行い、続いて多形形態3の結晶を単離すること、を含んでいてもよい。

【0029】

したがって、本発明のさらなる態様では、
 a. [5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル]ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸を、メチルエチルケトン中に懸濁すること;
 b. 懸濁液を約15~25の温度で15~30日間攪拌すること;および
 c. 結晶性[5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル]ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸を単離、乾燥すること、

を有する、上記したような[5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル]ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸の多形形態2の調製方法が提供される。

【0030】

この方法を実施した後は、産物は通常、多形形態2および3の混合物となることができる。

【0031】

したがって、この方法は、
 d. 段階(c)の産物を、約65~80の高温でメチルエチルケトンに溶解して飽和溶液を得ること;
 e. 前記溶液を部分的に蒸発すること;
 f. 前記混合物を20~36時間攪拌して結晶化を行うこと;および
 g. 結晶性化合物1を単離すること、
 の段階をさらに有していてもよい。

【0032】

必要に応じて、この方法は、
 h. 約65~80の高温でメチルエチルケトンにおける化合物1の飽和溶液を調製すること;
 i. 前記溶液に段階(g)の結晶性産物(the crystalline product)をまくこと(seed)

；
j . 結晶化を行うこと；および
k . 前記結晶性産物を単離すること、
の追加の段階をさらに有していてもよい。

【0033】

必要に応じて、続く結晶化段階のための種結晶として段階（k）の産物を使用して、段階（h）～段階（k）を繰り返すことができる。

【0034】

本方法に使用される出発化合物1は、非晶質材料、多形形態1または多形形態2、これらのいずれかの混合物であってもよい。しかしながら、この方法は、非晶質材料、例えば、国際公開第2009/090414号（WO 2009/090414）に記載の方法から得られる材料から出発すると特に有用である。10

【0035】

相平衡(phase equilibration)は、より具体的には、約15～20日、例えば、17日にわたって行われる。

【0036】

多形形態3は、もちろん、薬剤として有用であるが、さらに、約65までの温度で最も熱力学的に安定な形態である、多形形態2の調製の最も安定な出発物質であることが見出された。

【0037】

同時係属中の出願に記載されているように、化合物1の多形形態2は、アセトニトリルまたはアセトニトリル及び水の混合物から選択される溶媒における化合物1の多形形態3の飽和溶液を調製し、前記溶液に化合物1の多形形態2の結晶をにまいて(seed)、さらに結晶化を行うことで調整される。20

【0038】

国際公開第2009/090414号（WO 2009/090414）に記載されるように、化合物1はCRTTH2アンタゴニスト活性を有し、ゆえに、PGD₂またはCRTTH2に結合する他のアゴニストによって仲介される症状の処置に有用である。

【0039】

ゆえに、本発明のさらなる態様では、特にアレルギー疾患、喘息症状および炎症疾患、例えば、喘息、喘息悪化、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、結膜炎、鼻ポリープ、アトピー性皮膚炎、接触過敏症(接触性皮膚炎を含む)、好酸球性咳、好酸球性気管支炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、食物アレルギー、炎症性大腸炎、潰瘍性結腸炎、クローン病、肥満細胞症、蕁麻疹、好酸球増加症候群、高IgE症候群、線維症、チャーグ・ストラウス症候群および多発性硬化症、の治療または予防における、医薬に使用される上記したような5-フルオロ-3-(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸の多形形態3が提供される。30

【0040】

上記化合物はまた、感染症の治療に使用される。

【0041】

「喘息」ということは、すべてのタイプの喘息、例えば、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、好酸球性喘息、ステロイド抵抗性喘息、Th2依存性喘息、非Th2依存性喘息及びアスピリン誘導性喘息を包含する。一実施形態では、喘息はアレルギー性喘息であり、他の実施形態では喘息は好酸球性喘息である。

【0042】

「喘息悪化」は、ウィルス感染、特に呼吸器合胞体ウィルス(RSV)またはライノウイルスによる感染によって誘導される憎悪を包含する。

【0043】

アレルギー性鼻炎は、通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎双方を包含

10

20

30

40

50

する。

【0044】

「結膜炎」は、特に、アレルギー性結膜炎、春季カタルおよびアトピー性角結膜炎を包含する。

【0045】

「感染」は、細菌、ウィルスまたは真菌感染を包含する。感染は、アトピー性であるまたはアトピー性になる危険がある患者で起こる場合があり、例えば、特に喘息患者における、ライノウイルス、インフルエンザまたはRSV感染がありうる。または、感染は、細菌感染、例えば、特にアトピー性皮膚炎を患っている患者における、黄色ブドウ球菌感染がありうる。

10

【0046】

「線維症」ということばは、特に、Th2免疫応答によって生じる／悪化する線維症、例えば、特発性肺線維症、強皮症及び肥厚性瘢痕を包含する。

【0047】

化合物1の多形3はまた、他のPGD2が仲介する疾患の治療に使用されてもよい。PGD2によって仲介される疾患としては、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus)、乾癬、座瘡、同種移植の拒絶反応、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎及び変形性関節症等の自己免疫疾患がある。

20

【0048】

本発明はさらに、有効量の上記した化合物1の多形形態3を治療が必要な患者に投与することを有する、上記したものから選択される疾患または症状の治療または予防方法を提供する。

20

【0049】

上記患者は、哺乳動物、例えば、ヒトであろう。

【0050】

また、上記したものから選択される疾患または症状の治療または予防のための薬剤の調製における上記した化合物1の多形形態3の使用が提供される。

30

【0051】

[5-フルオロ-3-(2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸の多形形態3は、治療が必要な疾患または症状によって適切なように処方される必要がある。

30

【0052】

したがって、本発明のさらなる態様では、上記した[5-フルオロ-3-(2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸の多形形態3と、薬学的にまたは獣医学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物または獣医用組成物が提供される。治療または予防される疾患または症状に適切であるまたは良さそうであると考えられるような、他の活性材料が存在してもよい。

【0053】

賦形剤、または、1を超えて存在する場合には、各賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、投与されるもの(recipient)に有害でないという点で許容される必要がある。

40

【0054】

製剤は、経口(粘性のある経口製剤を含む)、直腸、経鼻、気管支(吸入)、局所(点眼剤、口腔及び舌下を含む)、腔内または非経口(皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む)投与に適切なものを包含し、薬剤の分野で既知の方法によって調製されてもよい。

【0055】

投与経路は治療される症状によって異なるであろうが、好ましい組成物は、経口、経鼻、気管支または局所投与用に処方される。

【0056】

本組成物は、[5-フルオロ-3-(2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]

50

ピリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - メチルインドール - 1 - イル] - 酢酸の多形形態 3 を賦形剤と組み合わせる(bring into association)によって調製されうる。通常、製剤は、活性薬剤を液状担体もしくは微粉化した固体担体または双方と均一にかつよく合わせた後、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。本発明は、[5 - フルオロ - 3 - ({ 2 - [(4 - フルオロベンゼン) スルホニル] ピリジン - 3 - イル } メチル) - 2 - メチルインドール - 1 - イル] - 酢酸の多形形態 3 を薬学的にまたは獣医学的に許容できる賦形剤と併用して(in conjunction with)または組み合わせて(in association with)なる薬剤組成物の調製方法にまで拡張する。

【 0 0 5 7 】

本発明の経口投与用の製剤は、各々が所定量の化合物 1 の多形体 2 を含むカプセル、サシェ、錠剤、トローチ(troche)またはトローチ剤(lozenge)等の別々の投与単位として；粉末または顆粒として；水性液体もしくは非水性液体における活性薬剤の溶液または懸濁液として；あるいは水中油型の液状エマルジョンまたは油中水型の液状エマルジョンとして；あるいはシロップまたはエリキリル剤として；あるいはボーラスなどとして提示されてもよい。

10

【 0 0 5 8 】

経口投与用の組成物(例えば、錠剤、カプセル、粘膜付着剤(mucoadherent)を含む製剤など)に関して、「許容できる担体」という用語は、一般的な賦形剤、例えば、結合剤、例えば、シロップ、アカシア(acacia)、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース及びスタチ等；充填剤及び担体、例えば、コーンスターク、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ニリン酸カルシウム、塩化ナトリウム及びアルギン酸；ポロキサマー、ポリソルベート、ドクサートナトリウム(sodium docusate)及びラウリル硫酸ナトリウム等の湿潤剤/界面活性剤；スタークまたはデンブングリコール酸ナトリウム(sodium starch glycolate)等の崩壊剤；ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム及び他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸、シリコーン油(silicone fluid)、タルクワックス(talc waxes)、油およびコロイダルシリカなどの潤滑剤などのベヒクルを包含する。また、ペパーミント、冬緑油、チェリー着香料(cherry flavouring)等の甘味剤や着香料を使用してもよい。剤形を容易に識別できるように着色剤を添加することが望ましい場合がある。また、錠剤を当該分野に既知の方法によって被覆してもよい。

20

【 0 0 5 9 】

必要であれば 1 つ以上の補助成分を用いて、圧縮または成形によって、錠剤を作製してもよい。粉末または顆粒等の自由流動形態の化合物 1 の多形形態 3 を、必要であれば結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合して、適切な機械で圧縮することにより、圧縮錠を調製してもよい。不活性な液状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、成形錠(moulded tablet)を作製してもよい。錠剤は、必要であれば被覆されてもまたは切込みを入れられたりしてもよく、また、活性薬剤の放出を遅延させたりまたは制御するように処方されてもよい。

30

【 0 0 6 0 】

製剤によっては、粘膜付着剤(mucoadherent)、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム等のムコ多糖を含んでもよい。このような組成物は、例えば、液体、液状シロップ、軟質ゲル、液体ゲル、流動性ゲルまたは水性懸濁液として処方されてもよく、活性薬剤及び粘膜付着剤に加えて、上記で列挙したような 1 以上の追加の賦形剤を含んでもよい。また、液状製材は、一般的に、溶媒または懸濁化剤、例えば、水または食塩水であってもよい、液状担体を含むであろう。また、液状製材は、粘性を上げる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランを含んでもよい。

40

【 0 0 6 1 】

経口投与に適する他の製剤としては、活性薬剤をフレーバー基剤、一般的にはスクロー

50

ス及びアカシアまたはトラガカントに含有させたロゼンジ；化合物1の多形形態3を、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシア等の不活性基剤に含有させた芳香錠(pastille)；並びに活性薬剤を適切な液状担体に含有させたうがい薬などが挙げられる。

【0062】

皮膚への局所投与では、本組成物は、クリーム、軟膏、ゼリー、溶液または懸濁液などに作製されてもよい。化合物1の多形形態3に使用されてもよいクリームまたは軟膏製剤は、例えば、イギリス薬局方等の製剤学の標準的なテキストに記載されるように、当該分野において既知の公知の製剤である。

【0063】

上記組成物は、例えば、粉末の形態でまたは溶液若しくは懸濁液の液滴の形態で薬理学的に活性のある成分を分散できるエアロゾルまたはスプレーの鼻腔内、気管支内または口腔内への投与による気道の治療を目的として使用してもよい。粉末分散性を有する医薬組成物としては、乾燥粉末吸入器および定量吸入器がある。乾燥粉末吸入器は、一般的に、化合物1の多形形態3に加えて、ラクトース等の適切な担体および必要に応じて、界面活性剤および／または希釈剤および／または流動補助剤(flow aid)および／または潤滑剤等の補助剤を含む。粉末を分散させるための定量吸入器は、一般的に、化合物1の多形形態3に加えて、室温未満の沸点を有する液状推進剤および必要に応じて、液状または固体状の非イオン系若しくは陰イオン界面活性剤および／または希釈剤等の補助剤を含む。薬理学的に活性のある成分が溶液（例えば、噴霧または定量吸入器用の溶液）に含まれる気道の治療用の医薬組成物は、これに加えて、適切な推進剤、さらに必要に応じて、更なる溶媒および／または安定化剤を含む。また、推進剤の代わりに、圧縮空気が使用されてもよく、必要に応じて適切な圧縮及び拡張装置によってこれを製造することもできる。

【0064】

非経口的製剤は、通常、滅菌状態であろう。

【0065】

具体的には、化合物1の投与量は、血漿中の薬剤の濃度がC R T H 2 レセプターでP G D₂を阻害するのに有効な濃度に維持できるように、約0.01～100mg/kgであろう。治療上有効である化合物1の正確な量、およびこのような化合物が最適に投与される経路は、薬剤の血中濃度を治療効果を得るために必要な濃度と比較することにより当業者により容易に決定できる。

【0066】

例えば、1日2回、3回または4回の投与などの、より頻度の高い投与が場合によっては使用されるものの、薬剤組成物は、もっとも適切には、1日1回の投与として処方される。これに対して、1日1回未満、例えば、2日に1回の頻度で投与することも場合によっては可能である。状況によっては、組成物を第1の期間に投与した後、第2の期間中は投与を止める、または組成物をより低投与量で投与する投与レジメを用いてもよい。このような投与レジメは、国際公開第2009/063202号(WO 2009/063202)に記載される。

【0067】

上述したような化合物1の多形形態3は、上記の疾患及び症状の治療に有用な1つ以上の他の活性薬剤と組み合わせて使用してもよいが、これらの活性薬剤は必ずしもC R T H 2 レセプターでのP G D₂の阻害剤である必要はない。

【0068】

したがって、上記医薬組成物は、1つ以上のこれらの活性薬剤をさらに含んでもよい。

【0069】

また、C R T H 2 レセプターアゴニスト、特にP G D₂によって仲介される疾患および症状の治療のための薬剤（上記薬剤は同様の疾患および症状の治療に有用である追加の活性薬剤をも含む）の調製における上記にて規定した化合物1の多形形態3の使用をも提供される。

10

20

30

40

50

【0070】

これらの追加の活性薬剤は、他のC R T H 2 レセプターアンタゴニストであっても、または全く異なる作用を有するものであってもよい。これらとしては、以下を含む、アレルギーおよび他の炎症性疾患に対する従来の治療剤が挙げられる：

トシル酸スプラタストおよび類似化合物；

メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソブレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、インダカテロール、テルブタリン、オルシブレナリン、メシル酸ビトルテロールおよびピルブテロール等の₁ 2アドレナリンレセプターアゴニストまたはテオフィリンおよびアミノフィリン等のメチルキサンチン、クロモグリク酸ナトリウム等の肥満細胞安定剤またはチオトロピウム等のムスカリーン性レセプターアンタゴニスト；₁₀

抗ヒスタミン薬、例えば、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン(desloratadine)、レボセチリジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチンおよびクロルフェニラミン等のヒスタミンH₁ レセプターアンタゴニストまたはH₄ レセプターアンタゴニスト；

プロピルヘキセドリン フェニレフリン(propylhexedrine phenylephrine)、フェニルプロパノールアミン、プロイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩およびエチルノルエピネフリン塩酸塩等の₁ ₂ アドレナリンレセプターアゴニスト；

ケモカインレセプター機能のミュレーター、例えば、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(C-Cファミリーについて)、またはCXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリーについて)ならびにC-X₃-CファミリーについてはCX₃CR1；₂₀

モンテルカスト、ブランルカストおよびザフィルルカスト等のロイコトリエンアンタゴニスト；

ジロイトン、ABT-761、フェンロイトン(fenleuton)、テポキサリン、Abbot-79175、N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホニアミド(alkylsulfonamide)、2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドロゾン、ZD2138等のメトキシテトラヒドロピラン(methoxytetrahydropyran)、SB-210661、L-739010等のピリジニル-置換-2-シアノナフタレン化合物、L-746,530等の2-シアノキノリン化合物、MK-591、MK-886およびBAY-X-1005等のインドールおよびキノリン化合物等の、5-リポキシゲナーゼ阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(F LAP)阻害剤などのロイコトリエン生合成阻害剤；₃₀

ロフルミラスト等のPDE4阻害剤を含む、ホスホジエステラーゼ阻害剤(Phosphodiesterase inhibitor)；

オマリズマブ等の抗-IgE抗体治療薬；

(特にアトピー性皮膚炎の治療を目的として)フシジン酸等の抗感染症薬；

(特にアトピー性皮膚炎の治療を目的として)クロトリマゾール等の抗真菌薬；

タクロリムスおよび特に炎症性皮膚疾患の場合にはピメコロリムス、またはあるいはFK-506、ラパマイシン、シクロスボリン、アザチオプリンもしくはメトレキサート等の免疫抑制剤；₄₀

Grazax等のアレルゲン免疫療法剤を含む免疫療法剤；

プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン フランカルボン酸モメタゾン(mometasone furoate)およびインターフェロン、TNFまたはGM-CSF等のTh1サイトカイン反応を促進するフルチカゾンフランカルボン酸エステル(fluticasone furoate)薬等のコルチコステロイド。

【0071】

C R T H 2 アンタゴニストはまた、下記を含む炎症の兆候のために開発中の治療剤と組

10

20

30

40

50

み合わせてもよい：

D P アンタゴニスト等の他のレセプターで作用する P G D₂ の他のアンタゴニスト； T N F 変換酵素(TNF converting enzyme) (T A C E) の阻害剤 抗-T N F モノクローナル抗体、 T N F レセプター免疫グロブリン分子、他の T N F イソ型の阻害剤、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン等のプロピオニ酸(propionic acids)、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダクおよびアパゾン等のフェナメート(fenamates)、フェニルブタゾン等のピラゾロン(pyrazolones)、アスピリン等のサリシレート類(salicylates)などの非選択性 COX - 1 / COX - 2 阻害剤(non-selective COX-1/COX-2 inhibitor)；メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ(fofecoxib)、バルデコキシブ(valdecoxib)およびエトリコキシブ等の COX - 2 阻害剤、低用量(low dose)メトトレキサート、レフルノミド、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d - ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口金剤等のサイトカイン生産を調節する薬；

遮断モノクローナル抗体(blocking monoclonal antibodies)および可溶性レセプター等の T h 2 サイトカイン I L - 4 および I L - 5 の活性を調節する薬；

ロシグリタゾン等の P P A R - α アゴニスト；または

シナジス(パリビズマブ)等の抗-R S V 抗体および将来ラノウイルス感染症の治療に使用される可能性のある薬剤、例えば、インターフェロン - 、インターフェロン - または他のインターフェロンとの組み合わせ。

【0072】

上述したような化合物 1 の多形形態 3 とモンテルカスト、ブランルカスト及びザフィルルカスト等のロイコトリエンアンタゴニストとの組み合わせ、特にモンテルカストとの組み合わせが特に適切である。

【0073】

本発明のさらなる態様では、C R T H 2 レセプターでの P G D₂ 作用によって仲介される疾患または症状の治療に同時に、別にまたは逐次使用される混合製剤(combined preparation)として、上述したような化合物 1 の多形形態 3 および上記で列挙された 1 以上の薬剤を含む製品(product)が提供される。

【0074】

本発明のさらなる他の態様では、上述したような化合物 1 の多形形態 3 を含む第 1 の容器および上記で列挙された 1 以上の活性薬剤を含む第 2 の容器を有する、C R T H 2 レセプターでの P G D₂ の作用によって仲介される疾患または症状の治療のためのキットが提供される。

【0075】

ここで、実施例および下記図面を参照しながら、本発明をさらに詳細に説明する。

【0076】

図 1 は、化合物 1 、バッヂ 1 の P X R D パターンを示す。

【0077】

図 2 は、化合物 1 、バッヂ 3 の P X R D パターンを示す。

【0078】

図 3 は、化合物 1 、バッヂ 3 の F T - ラマンスペクトルを示す。このスペクトルは、予備的な多形性の研究のためのリファレンスとして使用された。最も顕著なラマンピークを図に表示する。

【0079】

図 4 は、250 から 2500 の温度範囲および 10 / 分の加熱速度での化合物 1 、バッヂ 3 の T G - F T I R のプロットを示す。

【0080】

図 5 は、化合物 1 、バッヂ 1 の示差走査熱量測定トレースである。

【0081】

図 6 は、時間に対するサンプルの外部の相対湿度およびサンプル重量 % を示す化合物 1

10

20

30

40

50

、バッヂ 1 の動的蒸気吸着(dynamic vapour sorption)曲線である。

【0082】

図 7 は、相対湿度に対するサンプル重量 % を示す化合物 1、バッヂ 1 の別の動的蒸気吸着(dynamic vapour sorption)曲線である。

【0083】

図 8 は、化合物 1、バッヂ 2 の P X R D パターンを示す。

【0084】

図 9 は、化合物 1、バッヂ 1 を酢酸エチルで再結晶化した後、得られた結晶固体を乾燥する(実施例 3)ことによって得られる産物の P X R D パターンを示す。

【0085】

図 10 は、実施例 3 の産物(形態 1; 赤色、ファイル: H 906)およびLeBail-fittに基づいて算出されたデータ(青色)間のフィットを示す、実施例 3 の再結晶化・乾燥産物(多形形態 1)の P X R D パターンの詳細である。下段には、相違プロット(difference plot)を赤色で示す。

【0086】

図 11 は、DMSO-d6 における実施例 4 の実験 P 15 の産物(多形形態 1)の¹H N M R プロットである。

【0087】

図 12 は、実施例 4 の実験 P 9 の産物(多形形態 2)の F T - ラマンスペクトルを示す。

【0088】

図 13 は、実施例 4 の実験 P 9 の産物(多形形態 2)の P X R D パターンを示す。材料は結晶性である。

【0089】

図 14 は、DMSO-d6 における実施例 4 の実験 P 9 の産物(形態 2)の記録された¹H N M R である。

【0090】

図 15 は、実施例 4 の実験 P 6 の産物(形態 2 との混合物における形態 3)の F T - ラマンスペクトルを示す。

【0091】

図 16 は、実施例 4 の実験 P 6 の産物と実施例 4 の実験 P 9 の産物(形態 2)とを比較した P X R D パターンの詳細である。

【0092】

図 17 は、実施例 6 の実験 P 24 の産物(多形形態 2)(赤色、ファイル: J 893)の実験パターンおよびLeBail-fittに基づいて算出されたデータ(青色)間のフィットを示す、実施例 6 の産物 P 24 の P X R D パターンの詳細である。

下段には、相違プロット(difference plot)を赤色で示す。

【0093】

図 18 は、多形形態 3(実施例 6 の産物)の P X R D パターンを示す。

【0094】

図 19 は、多形形態 3(実施例 6 の産物)の F T - ラマンスペクトルを示す。

【実施例】

【0095】

本実施例では、下記条件を測定で使用した。

【0096】

¹H - N M R : ¹H - N M R スペクトルを、300.13 M H z のプロトン周波数(proton frequency)、30°の励起パルス及び1秒のリサイクル遅延(recycle delay)でBruker DPX 300 分光計を用いて記録した。16回スキャンを積み重ねた。d6-DMSO を溶媒として使用した。

【0097】

10

20

30

40

50

D S C : Perkin Elmer D S C - 7 装置 (N_2 霧囲気下での密閉金サンプルパン(closed gold sample pan)) を用いて、示差走査熱量測定を行った。

【0098】

D V S (S P S) : 収着測定システム S P S 1 1 - 1 0 0 n 。サンプルを A l るつぼに入れ、サンプルを所定の相対湿度(r . h .)で平衡化した後、所定の湿度プログラムを開始した。使用した測定プログラムは、対応する図(青線)で認識できる。

F T - ラマン分光 : F T ラマンスペクトルを、 1 0 6 4 n m で動作する近赤外 N d : Y A G レーザー及び液体窒素で冷却したゲルマニウム検出器を用いて Br u k e r R F S 1 0 0 F T ラマンシステムで記録した。各サンプルについて、 2 cm^{-1} の解像度で最低 6 4 スキャンを積み重ねた。 3 0 0 m W レーザー出力を使用した。 3 5 0 0 ~ 1 0 0 cm^{-1} の領域での F T - ラマンデータを示す。 1 0 0 cm^{-1} 未満のデータはフィルター・カットオフにより意味がない。
10

【0099】

粉末 X 線回析(Powder X-ray diffraction) : Br u k e r D 8 ; C u K 線、 4 0 k V / 4 0 m A ; L y n x E y e 検出器、 0 . 0 2 ° の 2 ステップサイズ、 3 7 秒のステップ時間。サンプル調製：サンプルは、通常、平滑な表面を得るために若干圧力をかける以外は特別な処理をせずに測定した。シリコンシグナル結晶サンプルホルダーを使用した(0 . 1 m m 深さ)。サンプルは測定中回転させた。

【0100】

溶媒 : すべての実験で、 F l u k a 、 M e r c k または A B C R 製の分析グレードの溶媒を使用した。

【0101】

T G - F T I R : Br u k e r F T I R S p e c t r o m e t e r V e c t o r 2 2 または I F S 2 8 に連結した Net z s c h Thermo - M i c r o b a l a n c e T G 2 0 9 を用いて、熱重量測定を行った(ピンホールのあるサンプルパン、 N_2 霧囲気、加熱速度 1 0 / 分、 2 5 から 2 5 0 までの範囲)。

【0102】

本実施例では、下記略称を使用する：

【0103】

【化1】

| | |
|--------|------------------|
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| EtOAc | 酢酸エチル |
| DCM | ジクロロメタン |
| TMSOTf | トリメチルシリルトリフラー |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| MP | 融点 |
| LCMS | 液体クロマトグラフィー質量分析 |
| TLC | 薄層クロマトグラフィー |
| THF | テトラヒドロフラン |
| MTBE | メチル-t-ブチルエーテル |
| DMF | N, N'-ジメチルホルムアミド |
| NMP | N-メチル-2-ピロリドン |
| MEK | メチルエチルケトン |

10

20

30

40

【0104】

<実施例1：[5-フルオロ-3-[{2-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル]-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸（化合物1）の調製>

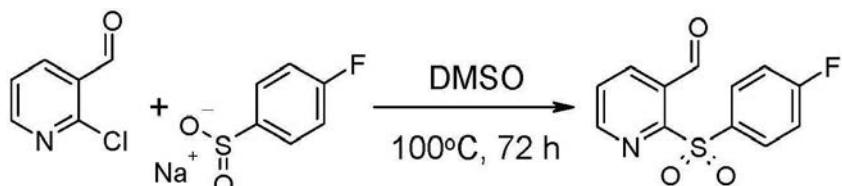
化合物1は、国際公開第2009/090414号（WO2009/090414）に記載された下記に示す方法によって調製される。

【0105】

i. 2-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-ピリジン-3-カルボキシアルデヒド

【0106】

【化2】



【0107】

2-クロロ-3-ピリジンカルボキサルデヒド（4.04g、2.86mmol）および4-フルオロベンゼンスルフィン酸ナトリウム塩（5.73g、3.14mmol）をDMSO（100ml）中に溶解し、窒素下、100で72時間、混合物を加熱した。周囲温度まで冷却した後すぐに、混合物を水（500ml）で希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。有機層をあわせたものを水、塩水(brine)で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、蒸発乾固して、7.89gの粗産物を得た。粗化合物をシリカ上に予め吸収させ、EtOAc勾配（gradient）を用いてヘプタンで溶出する乾燥パッド吸引カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の産物4.14g（41%）を黄色の固体（プレー

50

ト)を得た(MP = 131 - 131.3; IR = 1691 cm⁻¹; HPLC = 7.2分 > 99%)。

【0108】

【数1】

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 7.23-7.29 (2H, m) 7.60 (1H, dd) 8.05-8.10 (2H, m) 8.37 (2H, dd) 8.67 (1H, dd) 11.1 (1H, s).

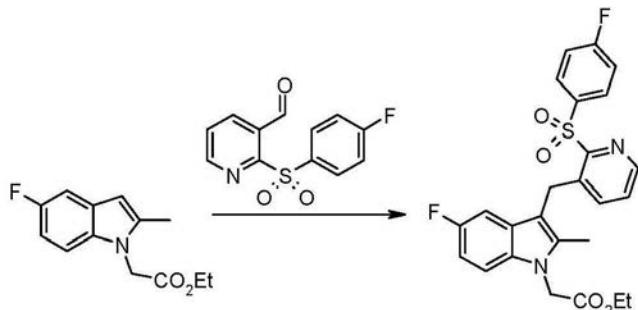
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 116.6 (d) 116.8 (d) 127.3 (d) 130.7 (s) 132.6 (d) 134.0 (s) 137.9 (d) 152.5 (s) 159.7 (s) 165.1 (s) 167.7 (s) 188.5 (d).

【0109】

ii. [5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル)ピリジン-3-イル]メチル-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸エチルエステル 10

【0110】

【化3】



10

20

30

【0111】

乾燥 DCM (50 ml) 中の (5-フルオロ-2-メチル-インドール-1-イル)-酢酸エチルエステル (1.0 g、4.4 mmol) および 2-(4-フルオロベンゼンスルホニル) - ピリジン-3-カルボキシアルデヒド (1.13 g、4.3 mmol) の溶液を、0 の乾燥 DCM (15 ml) 中の TMSOTf の攪拌溶液中に 5 ~ 10 分以上かけて添加した。混合物を 15 分間エージングさせた後、純トリエチルシラン (2.05 ml、12.8 mmol) を一度に添加した。混合物をさらに 15 時間攪拌し、周囲温度まで温めた。飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 ml) を滴下添加して反応を停止させ (quench)、二相混合物を DCM (2 × 50 ml) で抽出した。有機層をあわせたものを塩水(brine) (50 ml) で洗浄し、その後、乾燥させ (MgSO₄)、蒸発乾固させた。同じスケールで反応を繰り返し、2種の粗材料を別々に精製した。粗反応材料を、ヘプタンおよび酢酸エチルの勾配を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、純度の異なる (HPLC により 96.0% および 94.5%) 淡紫色の固体および褐色の固体である所望の化合物をそれぞれ 0.90 g (43%) および 1.50 g (72%) 得た (MP = 150.5 - 151.5, IR = 1751 cm⁻¹; HPLC = 12.24 分)。

【0112】

【数2】

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 1.26 (3H, t) 2.29 (3H, s) 4.22 (2H, q) 4.62 (2H, s) 4.80 (2H, s) 6.79 (1H, dd) 6.86 (1H, ddd) 7.10 (1H, dd) 7.19 (1H, dd) 7.23-7.28 (2H, m) 7.36 (1H, dd) 8.05-8.11 (2H, m) 8.29 (1H, dd).

40

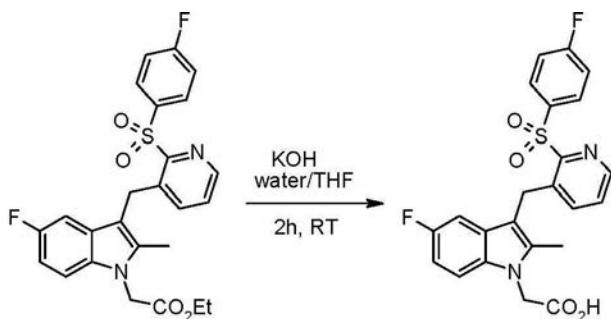
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 10.4 (q) 14.2 (q) 25.3 (t) 45.2 (t) 61.9 (t) 103.4 (d) 103.6 (d) 108.0 (s) 108.1 (s) 109.1 (d) 109.2 (d) 109.5 (d) 109.8 (d) 116.2 (d) 116.4 (d) 127.0 (d) 128.5 (s) 128.6 (s) 132.2 (d) 132.3 (d) 133.3 (s) 135.1 (s) 136.4 (s) 136.6 (s) 139.4 (d) 146.2 (d) 156.2 (s) 157.0 (s) 159.4 (s) 164.7 (s) 167.3 (s) 168.6 (s).

【0113】

iii. [5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル)ピリジン-3-イル]メチル-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸(化合物1)

【0114】

【化4】



【0115】

(方法A)

KOH (0.34 g, 5.94 mmol) を水(7 ml)に溶かし、激しく(vigorously)攪拌した、THF(21 ml)中の[5-フルオロ-3-(2-(4-フルオロベンゼン)スルホニル)ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸エチルエステル(0.96 g, 1.98 mmol)溶液に、窒素下周囲温度で添加した。TLCおよびLCMSによって反応をモニターした。2時間後、溶媒を真空中で除去した後、0.1M HCl溶液を用いてpHを1.5に調整した。沈殿物を激しく(vigorously)15分間攪拌した後、吸引濾過により単離した。収集した固体を、水で洗浄した後、MTBEで洗浄し、空气中でプルドライ(pulled dry)させ、その後、50 °Cで真空中乾燥させて、ピンク色の固体である産物870 mg(97%)を得た(MP = 125-126; IR = 1729 cm⁻¹; HPLC = 10.80分 99.3%)。

【0116】

【数3】

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 2.29 (3H, s) 4.56 (2H, s) 4.97 (2H, s) 6.85-6.91 (2H, m) 7.37-7.7.45 (2H, m) 7.47 (1H, dd) 7.51-7.57 (2H, m) 8.06-8.15 (2H, m) 8.36 (1H, dd).
¹³C NMR (100 MHz, DMSO): 10.5 (q) 25.0 (t) 45.5 (t) 102.7 (d) 102.9 (d) 107.7 (s) 107.8 (s) 108.8 (d) 109.1 (d) 110.9 (d) 111.0 (d) 117.1 (d) 117.3 (d) 128.1 (d) 128.2 (d) 128.3 (d) 132.7 (d) 132.8 (d) 133.8 (d) 135.5 (s) 136.8 (s) 138.1 (s) 140.4 (d) 147.0 (d) 155.9 (s) 156.6 (s) 158.9 (s) 164.6 (s) 167.1 (s) 171.1 (s).

【0117】

下記で使用される化合物1のバッチ1およびバッチ3は、国際公開第2009/090414号(WO2009/090414)に記載された方法と同じ上記の方法によって調製された。化合物1のバッチ2には、以下の手順を用いた。

【0118】

(方法B)

KOH (0.514 g, 9.16 mmol) を水(11 ml)に溶かし、激しく(vigorously)攪拌した、THF(32 ml)中の[5-フルオロ-3-(2-[4-フルオロベンゼン]スルホニル)ピリジン-3-イル]メチル)-2-メチルインドール-1-イル]-酢酸エチルエステル(1.48 g, 3.05 mmol)溶液に、窒素下周囲温度で添加した。TLCおよびLCMSによって反応をモニターした。2時間後、反応容器に化合物1のカリウム塩の塩基性水溶液を入れた。国際公開第2009/090414号(WO2009/090414)に記載されているように溶媒を除去する代わりに、水溶液を酢酸エチルで洗浄して懸濁液を得た。沈殿した固体を濾過により除去し、0.1M HCl溶液を用いて水相のpHを1.5に調整し、15分間激しく(vigorously)攪拌した後、吸引濾過により単離した。収集した固体を、水で洗浄した後、MTBEで洗浄し、空气中でプルドライ(pulled dry)させ、その後、50 °Cで真空中乾燥させて、黄褐色の固体である産物900 mg(64%)を得た。

【0119】

<実施例2：実施例1の産物の特徴解析>

FT-ラマン分光法、X線粉末回折法(PXRD)、フーリエ変換赤外分光法に結合し

10

20

30

40

50

た熱質量測定 (T G - F T I R) 、示差走査熱量測定 (D S C) および D V S によって、実施例 1 の方法によって調製された 3 つのバッチの産物の特徴解析を行った。

【 0 1 2 0 】

図 1 には、バッチ 1 の P X R D パターンを示す。サンプルは、採取した状態で (as received) 測定された。材料は、非晶質である。28.4°2 および 40.5°2 における信号は、K C 1 に割り当てられる可能性が最も高い。

【 0 1 2 1 】

図 2 には、採取した状態で (as received) 測定されたバッチ 3 の P X R D パターンを示す。サンプルは、非晶質である。28.3°2 における信号は K C 1 に割り当てられる可能性が最も高い。

10

【 0 1 2 2 】

図 3 には、バッチ 3 の F T - ラマンスペクトルを示す。このスペクトルを予備的な多形性の研究のためのリファレンスとして使用した。最も顕著なラマンピークは、図中に表示される。

【 0 1 2 3 】

バッチ 3 は、25 ~ 250 の温度範囲で、かつ、10 / 分の加熱速度で T G - F T I R によって分析した。T G - F T I R は、室温から 160 に至るまでに 1.2 重量 % の質量 (残留 H₂O) の損失を示す。分解は約 160 超で起こる。したがって、この材料は、非溶媒和 (non-solvated) 形態である可能性が高い。このことは、図 4 に示す。

20

【 0 1 2 4 】

バッチ 1 も同様に、示差走査熱量測定法により分析し、図 5 に D S C トレースを示す。最初のスキャン (赤色のトレース) では、約 79 (C p : 0.4 J / g *) のガラス転移点および約 155 の再結晶化シグナルが観察される。冷却後、サンプルは、まだ部分的に非晶質である。第 2 の加熱工程 (青色のトレース) では、0.2 J / g * の C p である約 73 のガラス転移点およびその後の分解を伴う約 200 で溶融シグナルが観察される。ガラス転移点がより低い温度にシフトするのはおそらく、第 1 の加熱工程中の部分分解によるものである。

【 0 1 2 5 】

可変水蒸気圧の存在下におけるバッチ 1 の挙動を調べるために、サンプルを D V S によって分析した。時間に対するサンプルの外部の相対湿度およびサンプルの重量 % を表した D V S 曲線の結果を図 6 に示す。図 7 には、相対湿度に対するサンプルの重量 % のプロットを示す。サンプルを 50 % 相対湿度に調整した後、単位時間あたり 5 % 相対湿度の変化の走査速度 (scanning rate of 5% r.h. change per hour) が予め定義された湿度プログラムを開発した。50 % 相対湿度を下回ると、連続的な質量損失が観察される。サンプルは、第 2 の段階 (0 % ~ 95 % 相対湿度) で連続的な吸水 (water uptake) を示す。相対湿度が 84 % 相対湿度を超えると、吸水の増加が観察される。95 % 相対湿度において、平衡に達しない。これは、アモルファス材料において典型的である。測定終了時 (最終湿度 50 % 相対湿度) において、サンプルは出発材料の質量に対して 0.6 % 高い質量を有する。サンプルを F T - ラマン (前後 D V S 測定) によって分析した。D V S から回収したサンプルは相転移を示さない。

30

【 0 1 2 6 】

バッチ 3 についても同様の結果を得た。

【 0 1 2 7 】

バッチ 1 およびバッチ 3 とは異なり、バッチ 2 の P X R D パターン (図 8) は、材料が結晶性であることを示した。材料は、上記の代替手順である方法 B を用いて調製された。

40

【 0 1 2 8 】

< 実施例 3 : 化合物 1 のバッチ 1 の再結晶化 >

塩スクリーニングの前に、酢酸エチル中の化合物 1 のバッチ 1 の 5 g の結晶化により K C 1 不純物を除去した。産物を、F T - ラマンおよび T G - F T I R によって特徴解析した。T G - F T I R 測定は、沸点を超える 140 で 8.2 % の酢酸エチルの質量損失を

50

示した。これは、溶媒が強く結合しており、溶媒和物の形成にとって典型的であることを示している。サンプルを室温で真空乾燥し、産物を、FT-ラマン、TG-FTIRおよびPXRDによって特徴解析した。TG-FTIRによって酢酸エチルはもはや検出されなかつたので、材料は乾燥後に非溶媒和形態に変化した。図9には、再結晶産物のPXRDパターンを示す。この材料は、結晶質である。

【0129】

PXRDパターンは、この再結晶され乾燥された産物が、化合物1のバッチ2と同じ結晶形態であり、この結晶形態が形態1と称されることを示した。

【0130】

<実施例4：懸濁平衡(Suspension Equilibration)実験および冷却結晶化(Cooling Crystallisation)実験>

約100mgのバッチ3を溶媒および溶媒の混合物中に懸濁させ、22で17日間攪拌した。固体を濾過し、FT-ラマン分光法(2回の測定：1.湿潤材料、2.乾燥材料)によって分析した。

【0131】

製造プロセスに準じて、追加の懸濁平衡実験(実験P23)を行った。250mgのバッチ3に対して、62.5μLの水および440μLのギ酸(98%)を添加した。黄褐色の懸濁液が観察された。95μLのトルエンを添加した。短時間の超音波処理後に、沈殿が観察された。攪拌は不可能であった。さらに、1mLのH₂Oおよび80μLのトルエンを添加した。25で1時間から50で2時間(2時間のランプ(ramp)時間を用いて)の間で、合計3日間の温度サイクルを行った。

【0132】

冷却結晶化実験のために、約100mgのバッチ3を、より高い温度で適切な量の溶媒中に溶解して、飽和溶液を得た。シードフリー溶液(seed free solution)を調製するために、温度をさらに5上昇させた。その後、溶液を5まで冷却した。固体を濾過し、FT-ラマン分光法(2回の測定：1.湿潤材料、2.乾燥材料)によって分析した。固体が得られなかつた場合は、溶液を攪拌または5に保管し、それでもまだ沈殿が観察されなかつた場合は、溶液を窒素下室温で蒸発させた。

【0133】

PXRDおよびTG-FTIRによって、新しい形態をさらに特徴分析した。

【0134】

表1は、懸濁平衡実験および冷却結晶化実験の結果をまとめたものである。

【0135】

10

20

30

【表1-1】

表1：懸濁平衡実験および冷却結晶化実験の結果

| 実験番号 | タイプ1) | 溶媒 | T [°C] | ラマン2) | PXRD2) | コメント |
|------|-------|---------------------------|--------|-------|--------|---|
| P2 | SL | ベンジルアルコール | 22 | 新規 | 新規 | おそらくベンジルアルコール溶媒和； |
| P3 | SL | DMF/TMBE 1:5 | 22 | 新規 | 新規 | おそらく DMF 溶媒和物； TG-FTIR は、分解に伴う DMF の損失を示す |
| P4 | SL | DMSO | 22 | 新規 | 新規 | DMSO 溶媒和； TG-FTIR は、分解に伴う DMSO の損失を示す |
| P5 | SL | DMSO/トルエン 1:19 | 22 | P4 | --- | 実験 P4 と同じ |
| P6 | SL | メチルエチルケトン | 22 | 新規 | 新規 | 非溶媒和形態 形態 2+形態 3 |
| P7 | SL | THF | 22 | 新規 | 3) | TG-FTIR は、 $\geq 100^{\circ}\text{C}$ で 12.4% の THF の損失を示す； (モノ溶媒和物の理論含有量 : 13.6%) ; 乾燥後、FT ラマンは、バッチ 2 および実施例 3 の再結晶産物と一致する、すなわち形態 1 |
| P8 | SL | NMP/シクロヘキサン 1:1 | 22 | 新規 | 新規 | 溶媒和 |
| P9 | SL | 水/アセトニトリル 1:1 (aw: ~0.92) | 22 | 新規 | 新規 | 非溶媒和形態 : 形態 2 |
| P10 | SL | 水/THF 1:1 (aw: ~1) | 22 | 新規 | 新規 | TG-FTIR は、水の 42.5% の損失を示す； 水和物 + 表面結合水の可能性が最も高い |
| P11 | SL | メタノール | 22 | 新規 | 新規 | TG-FTIR は $\geq 110^{\circ}\text{C}$ で 6.4% の MeOH の損失を示す； (モノ溶媒和物の理論含有量 : 6.6%) |
| P12 | SL | アセトニトリル | 22 | P9 | --- | 実験 P9 と一致、すなわち形態 2 |
| P13 | SL | アセトン | 22 | 新規 | 3) | TG-FTIR は、 $\geq 110^{\circ}\text{C}$ で 7.7% のアセトンの損失を示す。(半溶媒和物 (hemi solvate) の理論含有量 : 6.0%) ; 乾燥後、FT ラマンは、バッチ 2 および実施例 3 の再結晶産物と一致、すなわち形態 1 |

1) タイプ : SL=懸濁液平衡実験; COL=冷却結晶化実験。

2) 新規 (new) : 形態 1 (バッチ 2 および実施例 3 の再結晶産物) と同じく、出発材料と異なるスペクトル/パターンが観察される。

3) PXRD は、化合物 1 のバッチ 2 と同様である。PRR から回収した材料 (recovered material) を FT ラマンにより測定した。このスペクトルは、化合物 1 のバッチ 2、および実施例 3 の再結晶産物のスペクトルと一致する。

【0136】

10

20

30

40

【表1-2】

表1：懸濁平衡実験および冷却結晶化実験の結果

| 実験番号 | タイプ1) | 溶媒 | T [°C] | ラマン2) | PXRD2) | コメント |
|------|----------|--------------------------|--------|-------|--------|---|
| P14 | SL | ギ酸 | 22 | 新規 | 3) | TG-FTIRは、ギ酸の8.2%の損失を示す；溶媒和物+表面結合溶媒の可能性が最も高い；乾燥後、FTラマンは、バッチ2および実施例3の再結晶産物と一致、すなわち形態1 |
| P15 | SL | ジクロロメタン | 22 | 形態1 | ---- | FTラマンは、バッチ2および実施例3の再結晶産物と一致、すなわち形態1 |
| P16 | SL | 2-プロパノール | 22 | 新規 | 新規 | TG-FTIRは、≥100°Cで11.9%の2-PrOHの損失を示す；(モノ溶媒和物の理論含量:11.6%) |
| P17 | COL/evap | 水/アセトン 1:1 (aw: ~0.9) | 55-5 | 新規 | 新規 | TG-FTIRは、22.0%の水の損失を示す；水和物+表面結合水の可能性が最も高い |
| P18 | COL/evap | TBME/ジオキサン 1:3 | 55-5 | --- | --- | ゲル |
| P20 | COL | エタノール | 75-5 | 新規 | 3) | TG-FTIRは、27.7%のエタノールの損失を示す；溶媒和物+表面結合溶媒の可能性が最も高い；乾燥後、FTラマンは、バッチ2および実施例3の再結晶産物と一致、すなわち形態1 |
| P21 | COL | DMSO/トルエン 1:9 | 80-5 | P4 | | 実験P4と同様、PXRDにわずかな違い |
| P22 | COL/evap | ギ酸 | 80-5 | 新規 | --- | 分解 |
| P23 | SL | 水/ギ酸/トルエン | 25-50 | 新規 | 新規 | TG-FTIRは、≥150°Cで微量の水と共に9.4%のトルエンの損失を示す；(半溶媒和物(hemi solvate)の理論含量:9.2%) |

1) タイプ : SL=懸濁液平衡実験; COL=冷却結晶化実験。

2) 新規 (new) : 形態1(バッチ2および実施例3の再結晶産物)と同じく、出発材料と異なるスペクトル/パターンが観察される。

3) PXRDは、化合物1のバッチ2と同様である。PRRから回収した材料(recovered material)をFTラマンにより測定した。このスペクトルは、化合物1のバッチ2、および実施例3の再結晶産物のスペクトルと一致する。

【0137】

(要約) :

実験P2、P3、P4、P5、P8、P10、P11、P16、P17、P21およびP23では、溶媒和物(水和物を含む)または半溶媒和物(hemisolvates)の形成をもたらす結果となった；

実験P18は、ゲル産物を生じさせた；

実験P22では、分解した(degraded)産物をもたらす結果となった；

実験P7、P13、P14、P15およびP20は、結晶形態1(すなわち、化合物1

10

20

30

40

50

のバッチ 2 および実施例 3 の産物と同じ多形形態) を生じさせた;

実験 P 9 および P 12 は、形態 2 と称される新しい結晶形態を生じさせた; および、

実験 P 6 では、形態 3 と称される、第 3 の多形形態との混合物中に多形形態 2 の形成をもたらす結果となった。

【0138】

<実施例 5 : 多形形態のさらなる特徴解析>

(i. 多形形態 1)

上記で詳細に述べたように、実施例 3 の再結晶化実験は、おそらく酢酸エチル溶媒和物である産物を生じた。しかしながら、乾燥するとそれは形態 1 と称される非溶媒和形態に変化した。乾燥後、実験 P 7 (T H F 溶媒和物)、P 13 (アセトン溶媒和物)、P 14 (ギ酸溶媒和物)、P 15 (ジクロロメタン溶媒和物) 及び P 20 (エタノール溶媒和物) の産物は結晶形態を有し、ラマンスペクトルから化合物 1 のバッチ 2 および実施例 3 の再結晶産物と同じ特徴を備えた。不安定性のために、溶媒和物の化学量論を究明することはできなかった。

10

【0139】

この多形形態を形態 1 と称し、P X R D によってさらに特徴解析した。P X R D の指標 (indexing) は、所定のパターンが純粋な固相に相当するかどうかを判定するために使用することができる。再結晶化した材料 (ファイル: H 9 0 6) の P X R D パターンは指標付けに成功し、格子は三斜晶系であることが判明した。得られた格子パラメータを表 2 に示す。観察回折パターンと計算回折パターンとの間の最終的な適合を図 10 に示し、低 R 値 (表 2 を参照) は、良好な適合を裏付ける。これは、形態 1 が真の多形形態に相当し、形態の混合物には相当しないことを裏付ける。

20

【0140】

【表 2】

表 2 : 室温で得られた形態 1 の P X R D 実験データの格子パラメータおよび L e B a i I - F i t の詳細

| ファイル(file) | H906 |
|-----------------------------|----------------------|
| a | 10.6 ± 0.1 Å |
| b | 12.8 ± 0.1 Å |
| c | 9.1 ± 0.1 Å |
| α | 102 ± 1° |
| β | 112 ± 1° |
| γ | 89 ± 1° |
| セル容積(cell volume) | 1.116 Å ³ |
| R _P | 3.8% |
| 加重(Weighted) R _P | 6.7% |

30

【0141】

D M S O - d 6 中の実験 P 15 (多形形態 1) の産物の ¹ H N M R を記録した。スペクトルは化学的完全性 (Chemical integrity) を裏付ける (図 11 を参照)。

40

【0142】

(i i . 多形形態 2)

水 / アセトニトリル (1 : 1) (実験 P 9) およびアセトニトリル (実験 P 12) 中における室温での相平衡実験によって形態 2 が得られた。エチルメチルケトン (実験 P 6) 中における室温での相平衡実験もまた、別の新しい形態 (形態 3) との混合物中に形態 2 を生じさせた。

【0143】

実施例 4 の実験 P 9 の産物 (形態 2) の F T - ラマンスペクトルを図 12 に示し、その P X R D パターンを図 13 に示す。指標付けに成功し、これにより形態 2 が形態の混合物

50

ではなく、眞の多形形態に相当することを裏付けることができた。

【0144】

D M S O - d 6 中の実施例 4 の実験 P 9 の産物（形態 2）の ¹H N M R を記録した（図 14 を参照）。スペクトルは、化学的完全性（chemical integrity）を裏付ける。

【0145】

（i i i . 多形形態 3）

形態 3 は、エチルメチルケトン（実施例 4、実験 P 6）中における室温での相平衡実験によって形態 2 との混合物として得られた。図 15 には、産物 P 6（形態 2 との混合物中の形態 3）の F T - ラマンスペクトルを示す。最も顕著なラマンピークは、図中に表示されている。

10

【0146】

産物 P 6 の P X R D は、材料が結晶質であることを示し、図 16 には産物 P 6 の P X R D パターンを産物 P 9（形態 2）の P X R D パターンと比較して示す。産物 P 6 は、産物 P 9 のすべてのシグナルおよび追加のシグナルを表す。これは、産物 P 6 が形態 2 と他の多形形態との混合物であることを示している。この他の多形形態は形態 3 と称される。

【0147】

<実施例 6：純粹な多形形態 3 の調製>

A . 0 . 2 m L の M E K 中に、2 0 . 8 m g の化合物 1 の形態 2 及び 3 の混合物（実施例 4、P 6 の方法によって得られたものと同様）並びに 2 1 . 4 m g の化合物 1 の形態 2（実施例 4、P 9 の方法によって得られたものと同様）を懸濁させ、混合物を 7 0 まで加熱した。化合物 1 をほぼ完全に溶解させ、さらに 9 . 8 m g の化合物 1 の形態 2 + 形態 3（実施例 4、P 6 によって得られたものと同様）及び 1 0 . 3 m g の化合物 1 の形態 1（実施例 4、P 9 によって得られたものと同様）を添加した。窒素流下で溶媒を部分的に蒸発させ、さらに 0 . 1 m L の M E K を添加し、混合物を 7 5 で 2 5 ~ 2 6 時間攪拌して黄褐色の懸濁液を得た。濾過遠心（5 0 0 0 r p m、0 . 2 μ m P T F E、2 2 ）によって固体を回収し、材料を P X R D によって分析したところ、化合物 1 の多形形態 3 であることが示された。

20

【0148】

B . 純粹な多形形態 3 の産物を得るために、上記 A から得られた結晶を、以下で調整される飽和溶液に撒く（seed）ために使用した。0 . 2 m L の M E K 中に、2 8 6 . 0 m g の化合物 1 の形態 1 を懸濁させた。約 1 分間、混合物を超音波処理したところ、沈殿物が観察された。これに続き、追加の 0 . 1 m L の M E K を添加し、溶液を 7 5 まで加熱し、上記 A から得られた約 1 m g の結晶を撒いた（seed）。溶液を 7 5 で約 2 2 時間攪拌し、濾過遠心（0 . 2 μ m P T F E、1 分、1 5 0 0 0 r p m、2 5 ）によって固体を回収した；容器に 0 . 0 5 m L の M E K を流した。材料を約 2 4 時間、室温で真空乾燥させ、固形の産物を F T - ラマン及び P X R D で分析したところ、化合物 1 の多形形態 3 であることが示された。

30

【0149】

C . さらに純粹な多形形態 3 の産物を得るために、0 . 1 5 m L の M E K 中に、1 4 9 . 7 m g の化合物 1 の多形形態 1 を懸濁させた。約 1 分間、混合物を超音波処理したところ、その後沈殿が観察された。追加の 0 . 0 7 5 m L の M E K を添加し、混合物を 7 5 まで加熱した。窒素流下で溶媒を部分的に蒸発させ、0 . 0 5 m L の M E K を添加し、混合物に約 2 m g の上記 B から得られた約 2 m g の結晶を撒いた（seed）。次いで、溶液を 7 5 で約 8 時間攪拌し、固体を濾過遠心（0 . 2 μ m P T F E、1 分、1 5 0 0 0 r p m）によって回収した。材料を一晩中、室温で真空乾燥させ、固形の産物を P X R D（図 18）及び F T - ラマン（図 19）で分析したところ、化合物 1 の多形形態 3 であることが示された。

40

【0150】

<実施例 7：多形形態の熱力学的安定性>

実施例 4 の実験 1 5（形態 1）、実施例 4 の実験 9（形態 2 + x）および実施例 4 の実

50

験 6 (形態 2 + 形態 3) の産物と同様の割合で含む混合物をアセトニトリルに懸濁し、22 で 13 日間振って (shaken)、産物 P 24 と称される産物を得た。固体を濾過遠心によって回収 (recovered) し、P X R D によって特徴解析した。図 16 には、実施例 4 の実験 P 9 の産物の P X R D パターンと産物 P 24 の P X R D パターンとの比較を示す。2つの P X R D パターンは本質的に同じであるが、産物 P 9 の P X R D パターンは、いくつかの追加シグナルを示す。これらのシグナルは、(i) 他の結晶形態に割り当てられるか、または (ii) ディフラクトグラム (diffractogram) が低い強度を有するため、産物 P 24 のシグナルが検出できなかっただためである。

【0151】

したがって、22 で 13 日後、P X R D は、形態 2 のものに相当する。この結果に基づいて、形態 2 は室温で最も安定であることが推測できる。

【0152】

P X R D の指標は、所定のパターンが純粋な固相に相当するかどうかを判定するために使用することができる。産物 P 24 (ファイル: J 893) の P X R D パターンは指標付けに成功し、格子は三斜晶系であることが判明した。得られた格子パラメータを表 3 に示す。観察回折パターンと計算回折パターンとの間の最終的な適合を図 17 に示し、低 R 値 (表 3 を参照) は、良好な適合を裏付ける。これは、形態 2 が真の多形形態に相当し、形態の混合物には相当しないことを裏付ける。

【0153】

実施例 4 の産物 P 9 もまた、同じ空間群および同様の格子パラメータ内で指標付けすることができた。しかしながら、産物 P 9 のいくつかのシグナルは、指標付けすることができなかった。これらのシグナルは、他の結晶形態 (おそらく、例えば、多形体、不純物または分解) に割り当てるものである。

【0154】

【表 3】

表 3 : 室温で得られた形態 2 の P X R D 実験データの格子パラメータおよび L e B a i I - F i t の詳細

| サンプル | 産物 P24 |
|------------------------------|--------------|
| ファイル (file) | J893 |
| a | 10.8 ± 0.1 Å |
| b | 13.9 ± 0.1 Å |
| c | 7.8 ± 0.1 Å |
| α | 101. ± 1° |
| β | 110 ± 1° |
| γ | 79 ± 1° |
| セル容積 (cell volume) | 1.068 Å³ |
| R _p | 4.9% |
| 加重 (Weighted) R _p | 7.1% |

【0155】

<実施例 8 : 多形形態の溶解度>

25 での絶食状態のシミュレートされた腸液 (FaSSIF) 及び摂食状態の模擬腸液 (FeSSIF) における HPLC によって、形態 1、形態 2 及び形態 3 の溶解度を決定した。スイスの PHARES で入手可能な SIF 粉末から FaSSIF および FeSSIF を調製した。両方の形態の懸濁液を調製し、25 で 24 時間平衡させた。懸濁液を濾過した。得られた飽和溶液の pH 値を測定した。濾液を希釈して、一般的な、最適化されていない方法を使用して HPLC により分析した。以下に挙げた値は、複数の繰り返しに渡る平均値である。さらに、回収された固体のラマンスペクトルを記録した。

【0156】

10

20

30

40

50

【表4】

表4

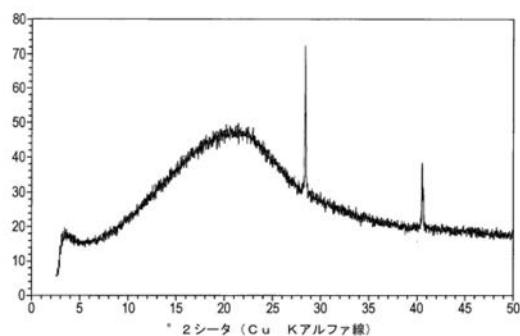
| 結晶形態 | 溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | FT-ラマン | 飽和溶液のpH |
|------|--------|----------------|---------|---------|
| 形態2 | FeSSIF | 0.35 | 形態2と一致 | 5.0 |
| 形態1 | FeSSIF | 1.18 | 形態1と異なる | 4.9 |
| 形態3 | FeSSIF | 2.12 | 形態3と一致 | 5.0 |
| 形態2 | FaSSIF | 0.55 | 形態2と一致 | 6.1 |
| 形態1 | FaSSIF | 0.72 | 形態1と一致 | 5.7 |
| 形態3 | FaSSIF | 1.31 | 形態3と一致 | 5.4 |

【0157】

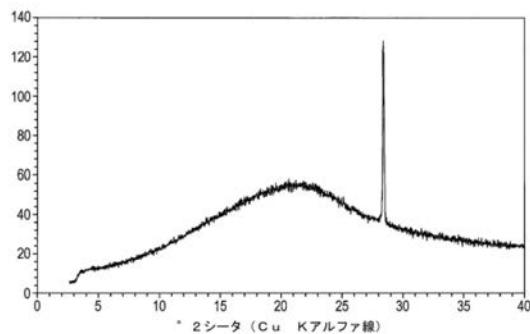
表4に示す結果は、形態3がFaSSIFおよびFeSSIFの両方の中で溶解度が高いことを示している。この増加した溶解度は、形態3の製剤をより容易にし、化合物の経口処方物についての生体利用性の増加をもたらす可能性もある。

10

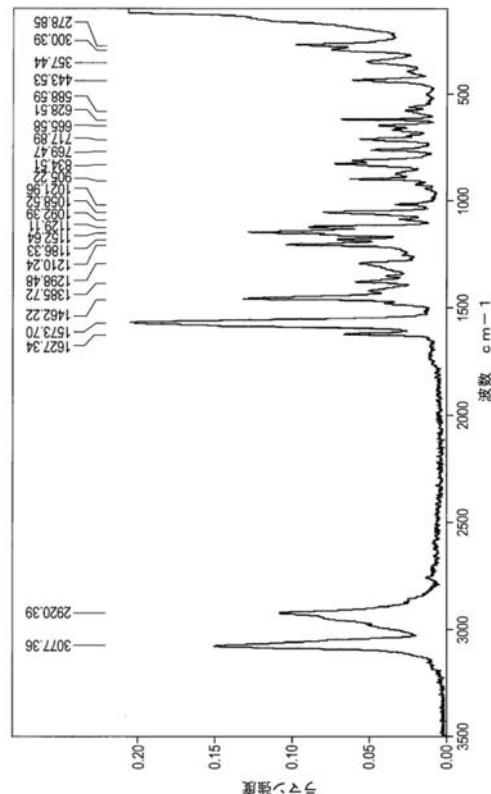
【図1】



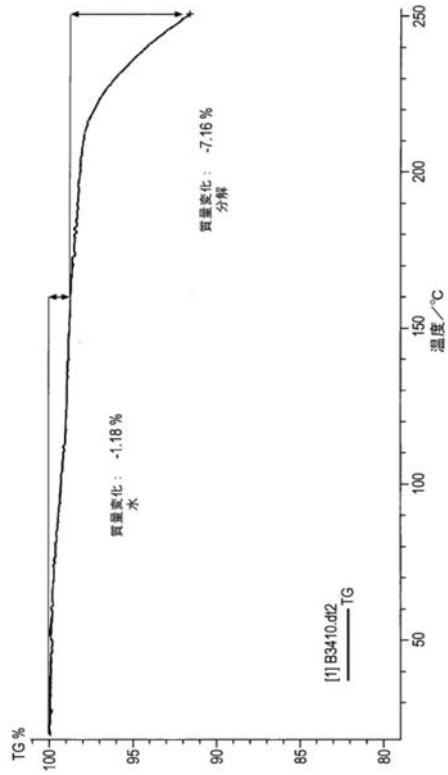
【図2】



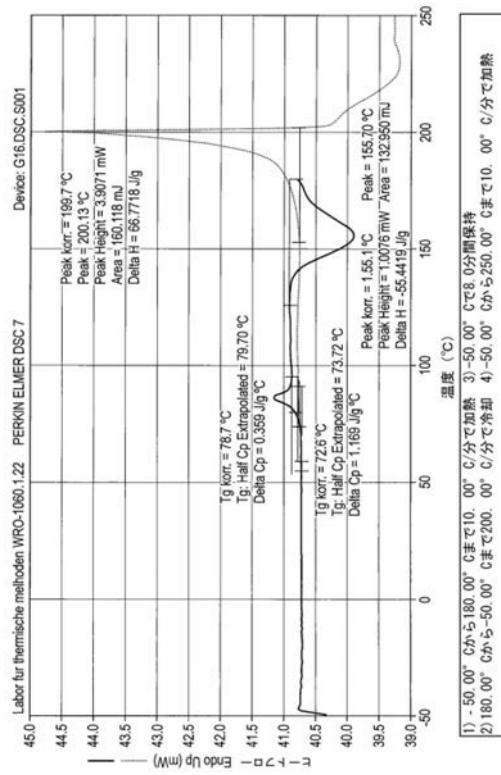
【図3】



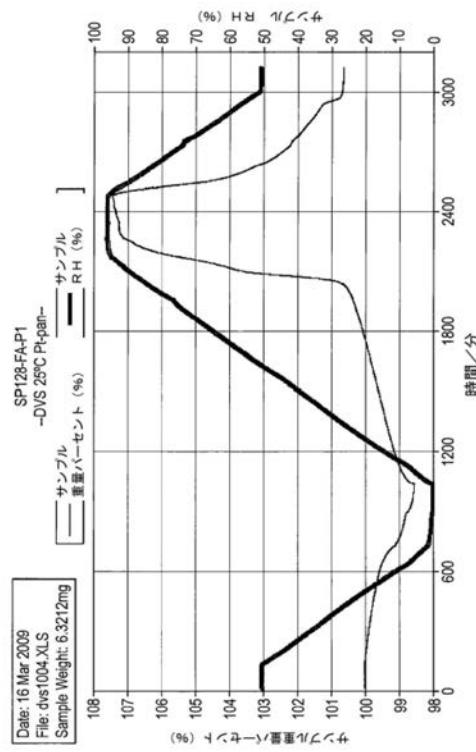
【図4】



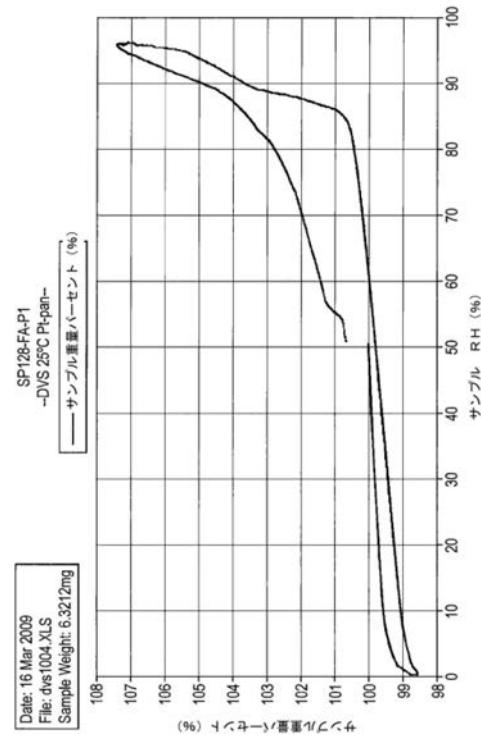
【図5】



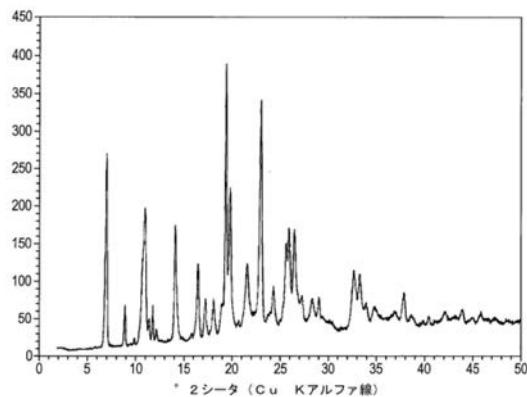
【図6】



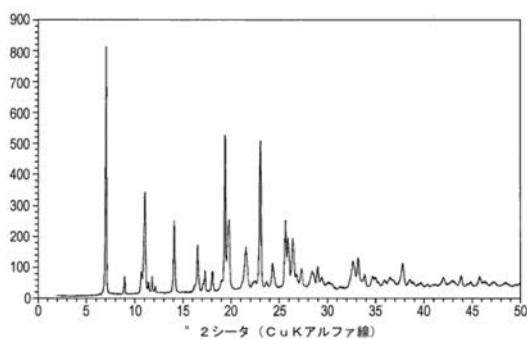
【図7】



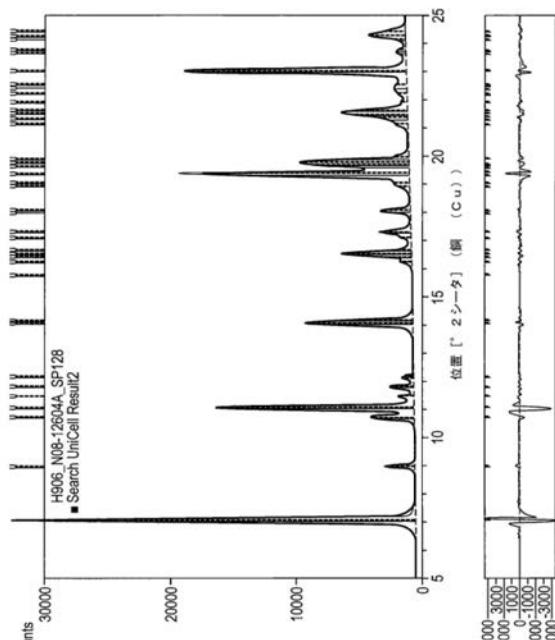
〔 図 8 〕



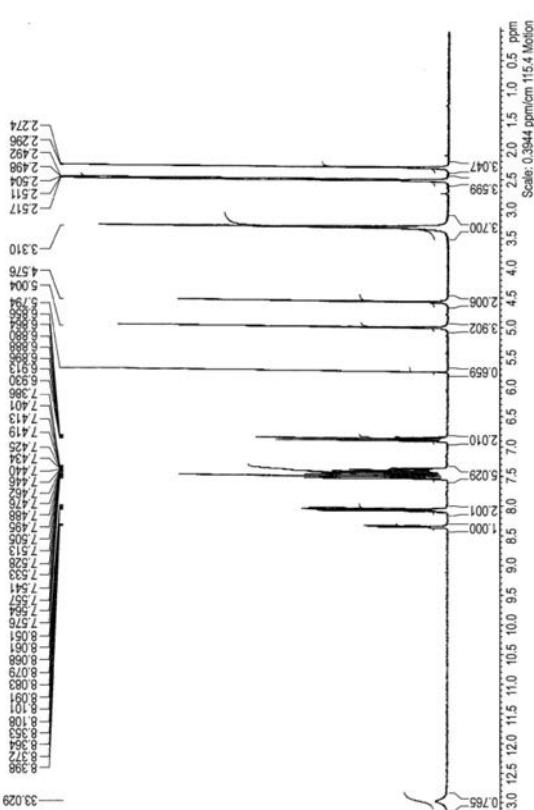
【図9】



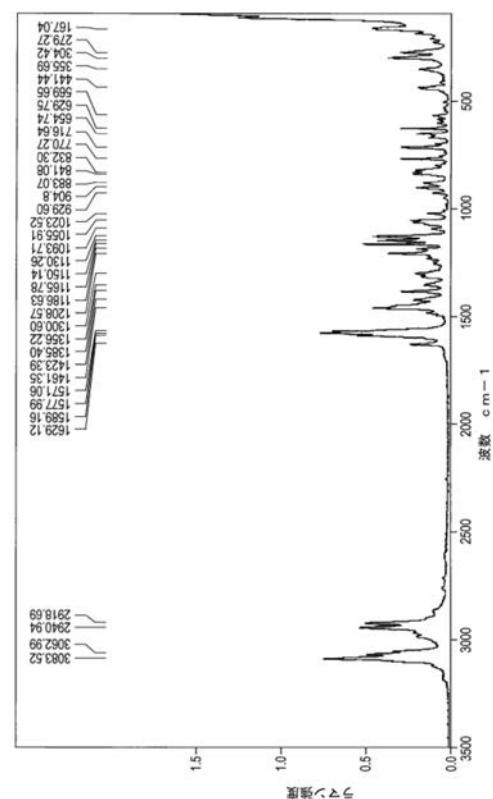
【 図 1 0 】



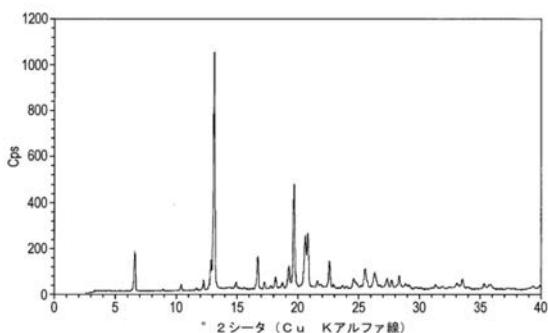
【 図 1 1 】



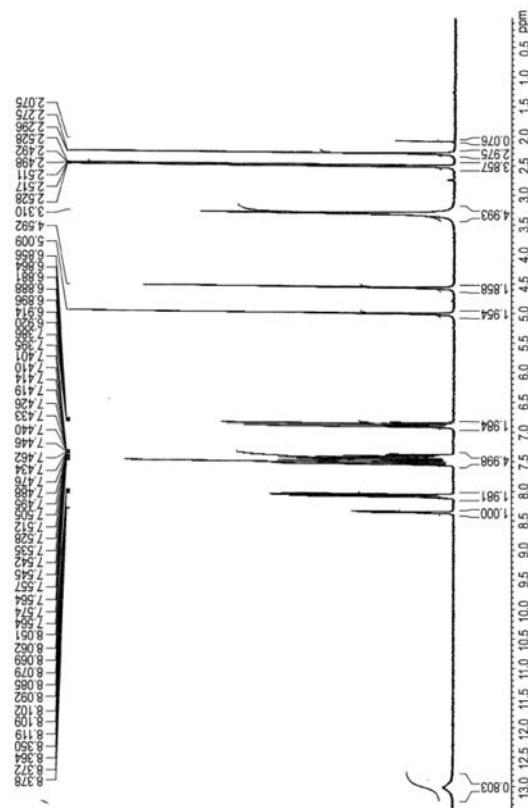
【 図 1 2 】



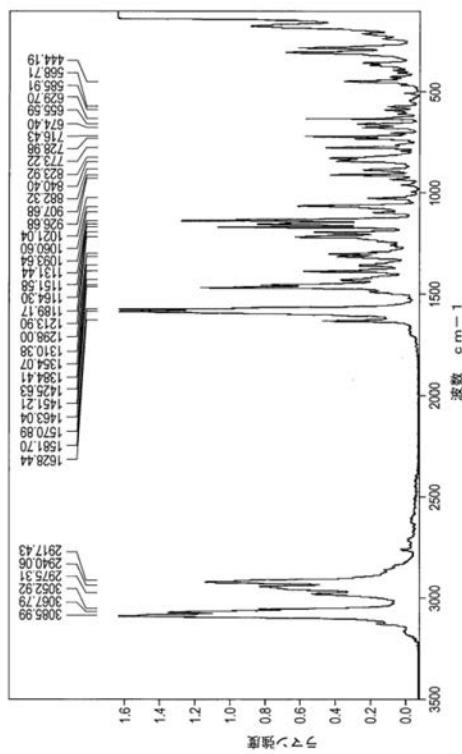
【図13】



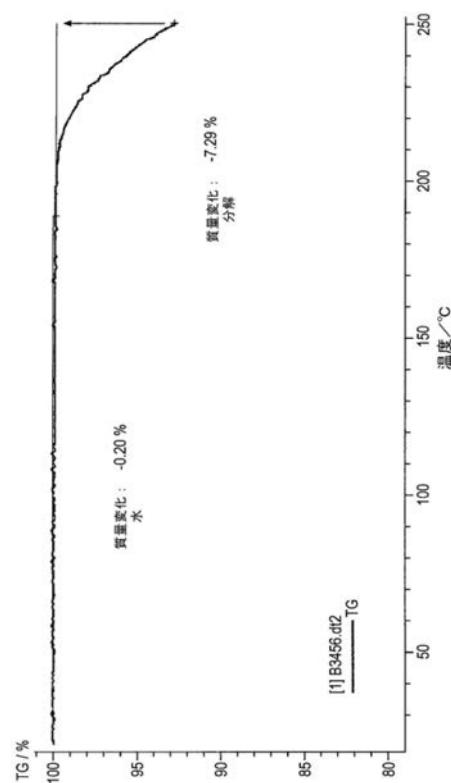
【図 1 4】



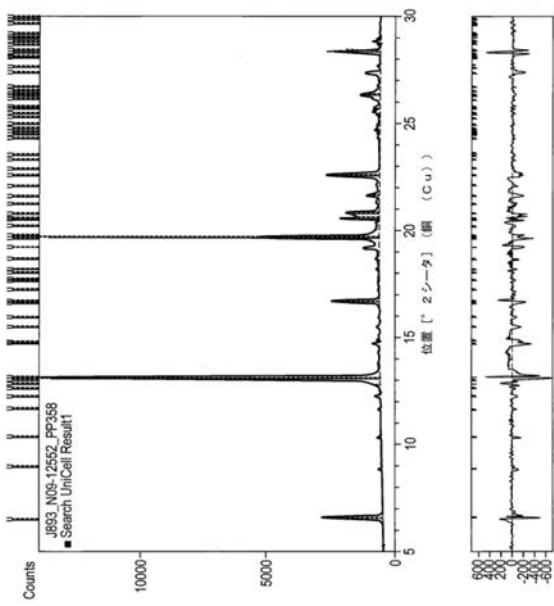
【 図 1 5 】



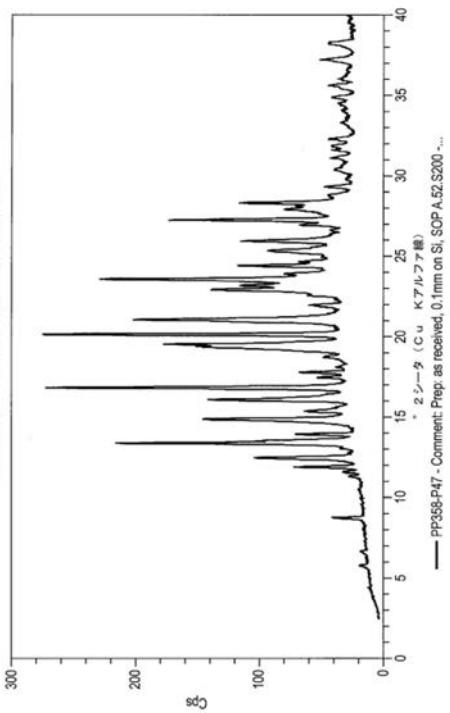
【 図 1 6 】



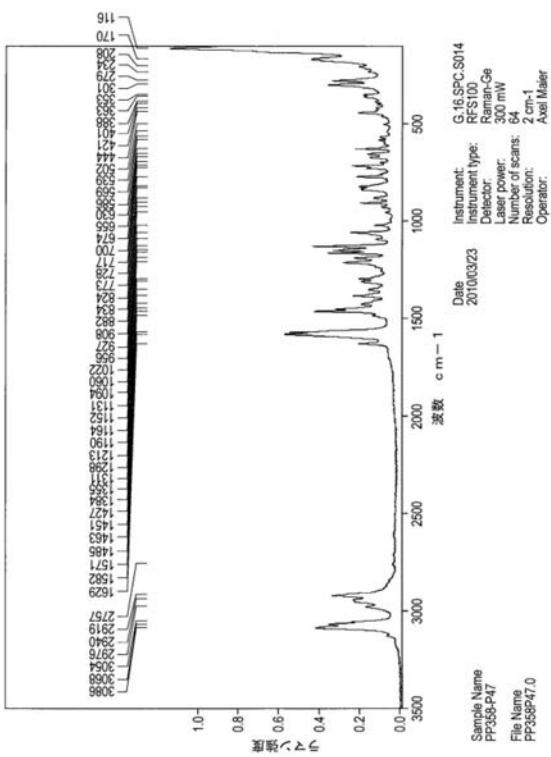
【図17】



【図18】



【図19】



【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/GB2015/051296 | | | | | | | | | |
|---|---|--|-----------|--|-----------------------|---|---|-----------------|---|---|------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/06 A61K31/4439 A61P31/00 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 | | | | | | | | | | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | | | | | | | | | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data | | | | | | | | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2009/186923 A1 (ARMER RICHARD EDWARD [GB] ET AL) 23 July 2009 (2009-07-23) cited in the application page 9 - page 1; example 2; compound 2 claims 10, 12 page 7, paragraph [0096] -----</td> <td style="padding: 2px;">12-14, 21,22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 paragraph bridging pages 165-166 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-23</td> </tr> </tbody> </table> | | | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | US 2009/186923 A1 (ARMER RICHARD EDWARD [GB] ET AL) 23 July 2009 (2009-07-23) cited in the application page 9 - page 1; example 2; compound 2 claims 10, 12 page 7, paragraph [0096] ----- | 12-14, 21,22 | A | CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 paragraph bridging pages 165-166 ----- | 1-23 |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | | | | | | | | |
| X | US 2009/186923 A1 (ARMER RICHARD EDWARD [GB] ET AL) 23 July 2009 (2009-07-23) cited in the application page 9 - page 1; example 2; compound 2 claims 10, 12 page 7, paragraph [0096] ----- | 12-14, 21,22 | | | | | | | | | |
| A | CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 paragraph bridging pages 165-166 ----- | 1-23 | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | | | | | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 June 2015 | Date of mailing of the international search report 06/07/2015 | | | | | | | | | | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Beligny, Samuel | | | | | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/GB2015/051296 |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| US 2009186923 | A1 23-07-2009 | AU 2009204700 A1 | 23-07-2009 |
| | | CA 2712017 A1 | 23-07-2009 |
| | | CN 101932571 A | 29-12-2010 |
| | | DK 2250161 T3 | 27-01-2014 |
| | | EP 2250161 A1 | 17-11-2010 |
| | | ES 2442717 T3 | 13-02-2014 |
| | | HK 1145175 A1 | 11-04-2014 |
| | | HR P20140045 T1 | 14-02-2014 |
| | | IL 206959 A | 30-09-2014 |
| | | JP 2011509988 A | 31-03-2011 |
| | | JP 2014159465 A | 04-09-2014 |
| | | KR 20100110361 A | 12-10-2010 |
| | | MA 32075 B1 | 01-02-2011 |
| | | NZ 587251 A | 22-12-2011 |
| | | PT 2250161 E | 21-01-2014 |
| | | RS 53142 B | 30-06-2014 |
| | | RU 2010129027 A | 27-02-2012 |
| | | SI 2250161 T1 | 30-04-2014 |
| | | US 2009186923 A1 | 23-07-2009 |
| | | WO 2009090414 A1 | 23-07-2009 |

フロントページの続き

| (51) Int.CI. | F I | テーマコード(参考) |
|-----------------|-----------|---------------------|
| A 6 1 P 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P 37/08 |
| A 6 1 P 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P 17/00 |
| A 6 1 P 11/14 | (2006.01) | A 6 1 P 11/14 |
| A 6 1 P 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04 |
| A 6 1 P 1/00 | (2006.01) | A 6 1 P 1/00 |
| A 6 1 P 17/04 | (2006.01) | A 6 1 P 17/04 |
| A 6 1 P 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P 37/06 |
| A 6 1 P 7/00 | (2006.01) | A 6 1 P 7/00 |
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 |
| A 6 1 P 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P 3/04 |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
| A 6 1 P 31/00 | (2006.01) | A 6 1 P 31/00 |
| A 6 1 P 31/04 | (2006.01) | A 6 1 P 31/04 |
| A 6 1 P 31/10 | (2006.01) | A 6 1 P 31/10 |
| A 6 1 P 31/12 | (2006.01) | A 6 1 P 31/12 |
| A 6 1 K 31/47 | (2006.01) | A 6 1 K 31/47 |
| A 6 1 K 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 |
| A 6 1 K 45/00 | (2006.01) | A 6 1 K 45/00 |

(81)指定国 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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,TZ,UA,UG,US

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| F | タ | ー | ム | (参考) | 4C063 | AA01 | BB03 | CC12 | DD06 | EE01 | | | | | |
| | | | | | 4C084 | AA19 | MA13 | MA17 | MA22 | MA23 | MA28 | MA35 | MA37 | MA41 | MA43 |
| | | | | | | MA52 | MA55 | MA56 | MA57 | MA58 | MA59 | MA60 | MA63 | MA66 | NA14 |
| | | | | | | ZA021 | ZA022 | ZA341 | ZA342 | ZA511 | ZA512 | ZA591 | ZA592 | ZA661 | ZA662 |
| | | | | | | ZA681 | ZA682 | ZA701 | ZA702 | ZA891 | ZA892 | ZB081 | ZB082 | ZB111 | ZB112 |
| | | | | | | ZB131 | ZB132 | ZB321 | ZB322 | ZB331 | ZB332 | ZB351 | ZB352 | ZC421 | ZC422 |
| | | | | | 4C086 | AA01 | AA02 | AA03 | BC17 | BC28 | GA15 | MA01 | MA02 | MA04 | MA13 |
| | | | | | | MA17 | MA22 | MA23 | MA28 | MA35 | MA37 | MA41 | MA43 | MA52 | MA55 |
| | | | | | | MA56 | MA57 | MA58 | MA59 | MA60 | MA63 | MA66 | NA14 | ZA02 | ZA34 |
| | | | | | | ZA51 | ZA59 | ZA62 | ZA66 | ZA68 | ZA70 | ZA89 | ZB08 | ZB11 | ZB13 |
| | | | | | | ZB32 | ZB33 | ZB35 | ZC42 | | | | | | |