

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-516683
(P2025-516683A)

(43)公表日 令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 401/12	C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)		A 6 1 K 31/4439		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 19/02		
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全40頁)	最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2024-566809(P2024-566809)	(71)出願人	521173096	
(86)(22)出願日	令和5年5月12日(2023.5.12)		アルミス インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和7年1月9日(2025.1.9)		アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/021986		8 0 , サウス・サンフランシスコ , イー	
(87)国際公開番号	WO2023/220338		スト・グラント・アベニュー 2 8 0	
(87)国際公開日	令和5年11月16日(2023.11.16)	(74)代理人	100118902	
(31)優先権主張番号	63/341,528		弁理士 山本 修	
(32)優先日	令和4年5月13日(2022.5.13)	(74)代理人	100106208	
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 宮前 徹	
	米国(US)	(74)代理人	100196508	
(31)優先権主張番号	63/405,577		弁理士 松尾 淳一	
(32)優先日	令和4年9月12日(2022.9.12)	(74)代理人	100106080	
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 山口 晶子	
	米国(US)	(72)発明者	バイ, コルボット	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0	
	最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 T Y K 2 阻害剤の結晶形態およびその使用

(57)【要約】

本開示はN - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d ₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d ₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態およびその医薬組成物を部分的に対象とする。

【選択図】図 1

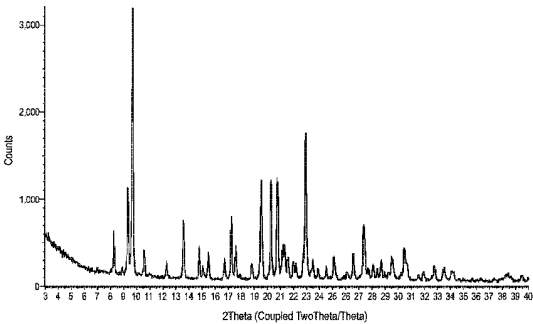


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2θ 約 9.7 度の特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (形態 1)。

【請求項 2】

2θ 約 9.7、20.8、および 22.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態。

【請求項 3】

2θ 約 9.3、9.7、19.6、20.3、20.8、および 22.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 1 または 2 に記載の結晶形態。

【請求項 4】

2θ 約 8.3、9.3、9.7、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、および 22.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 5】

2θ 約 8.3、9.3、9.7、13.6、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9、および 27.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 6】

2θ 約 8.3、9.3、9.7、13.6、14.8、15.5、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9、27.4、および 30.5 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 7】

粉末エックス線回折パターンが Cu Kα 放射線を使用して得られた、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 8】

約 237 で開始し、約 243 でピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けられる、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 9】

約 22 ~ 約 160 の間で約 0.66 重量%の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けられる、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 10】

2θ 約 7.7 度の特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (形態 2)。

【請求項 11】

2θ 約 7.7、11.5、および 25.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 10 に記載の結晶形態。

【請求項 12】

2θ 約 7.7、9.9、11.5、19.9、25.9、および 27.8 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 10 または 11 に記載の結晶形態。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

2θ 約 7.7、9.9、11.5、15.2、15.5、19.9、22.2、25.9、および 27.8 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 10 から 12 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 14】

2θ 約 7.7、9.9、11.5、15.2、15.5、17.6、19.9、22.2、23.4、25.9、27.8、および 31.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる、請求項 10 から 13 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 15】

粉末エックス線回折パターンが Cu Kα 放射線を使用して得られた、請求項 10 から 14 のいずれか一項に記載の結晶形態。 10

【請求項 16】

約 226 で開始し、約 237 でピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けられる、請求項 10 から 15 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 17】

約 22 ~ 約 160 の間で約 0.76 重量%の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けられる、請求項 10 から 16 のいずれか一項に記載の結晶形態。

【請求項 18】

2θ 約 5.6、6.6、8.9、10.9、13.1、13.8、16.7、17.8、19.7、23.6、30.2、および 34.6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、粉末エックス線回折パターンが Cu Kα 放射線を使用して得られた、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (形態 3)。 20

【請求項 19】

2θ 約 6.8、10.5、1.3、13.6、16.7、17.6、19.8、21.0、23.0、23.4、27.0、および 27.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、粉末エックス線回折パターンが Cu Kα 放射線を使用して得られた、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (形態 5)。 30

【請求項 20】

約 141 で開始し、約 144 でピークを有する特徴的な吸熱、ならびに約 231 でピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けられる、請求項 19 に記載の結晶形態。

【請求項 21】

約 23 ~ 約 150 の間で約 23.0 重量%の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けられる、請求項 19 または 20 に記載の結晶形態。 40

【請求項 22】

2θ 約 .2、8.2、8.4、11.7、12.7、6.4、21.2、21.7、および 26.7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、粉末エックス線回折パターンが Cu Kα 放射線を使用して得られた、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (形態 6)。

【請求項 23】

約 96 でピークを有する特徴的な吸熱、約 166 でピークを有する特徴的な吸熱、 50

および約 271 でピークを有する特徴的な吸熱を有する示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けられる、請求項 22 に記載の結晶形態。

【請求項 24】

約 25 ~ 約 120 の間で約 8.70 重量%の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けられる、請求項 22 または 23 に記載の結晶形態。

【請求項 25】

請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の結晶形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の結晶形態から形成される医薬組成物。

10

【請求項 27】

経口投与用に製剤化されている、請求項 25 または 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

少なくとも検出可能な量の請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の結晶形態を含む原薬。

【請求項 29】

請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の実質的に純粋な結晶を含む原薬。

【請求項 30】

TYK2 活性を、その阻害を必要とする患者において阻害する方法であって、患者に、治療有効量の請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の結晶形態、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

20

【請求項 31】

TYK2 媒介性障害を、その処置を必要とする患者において処置する方法であって、患者に、治療有効量の請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の結晶形態、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

【請求項 32】

クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの 1 種または複数を、その処置を必要とする患者において処置する方法であって、患者に、有効量の請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の結晶形態、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、それぞれの内容がこれら全体において本明細書で参照により本明細書に組み込まれている、2022 年 5 月 13 日に提出した米国仮特許出願第 63/341,528 号；および 2022 年 9 月 12 日に提出した米国仮特許出願第 63/405,577 号の利益および優先権を主張する。

【背景技術】

40

【0002】

[0002] TYK2 は、タンパク質キナーゼのヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリーの非受容体チロシンキナーゼメンバーである。TYK2 活性化は、疾患および障害、例えば、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害 (例えば、がん)、内分泌性障害、および神経学的障害への関与が示唆されている。例えば、TYK2 活性化は、炎症性腸疾患 (IBD)、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症への関与が示唆されている。TYK2 はまた呼吸器疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、肺がん、および嚢胞性線維症においてもある役割を果たす。したがって、TYK2 活性を阻害する化合物、特に JAK2 に対して選択性を有する化合物は有益である。このような化合物は、JAK2 の阻害に関連する副作用

50

を生じることなく、本明細書に記載されている状態のうちの１種または複数を有利に処置する薬理学的応答をもたらすはずである。

【 0 0 0 3 】

【0003】多形性とは、１つより多くの結晶格子配置で結晶化する物質の能力である。結晶化、または多形性は、原薬の固体物性の多くの態様に影響を与え得る。結晶性物質は非晶質形態とは有意に異なることもあり、物質の異なる結晶変化形は、溶解度、溶解速度および／またはバイオアベイラビリティを含む多くの点において、互いに有意に異なり得る。一般的に、所与の化合物が任意の結晶性固体形態を形成するかどうか予測することは困難である。これら結晶性固体形態の物理的特性を予測するのはさらに困難である。したがって、ある特定の製剤にとっておよび／または製造プロセスにとって、治療剤の結晶形態を有することは有利となり得る。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 4 】

【0004】本開示は、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態を少なくとも部分的に対象とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

【0005】例えば、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態が本明細書で開示されており、これは、2 θ 約 9 . 7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、例えば、2 θ 約 9 . 7、2 0 . 8、および 2 2 . 9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、例えば、2 θ 約 9 . 3、9 . 7、1 9 . 6、2 0 . 3、2 0 . 8、および 2 2 . 9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、例えば、2 θ 約 8 . 3、9 . 3、9 . 7、1 3 . 6、1 7 . 2、1 7 . 6、1 9 . 6、2 0 . 3、2 0 . 8、2 1 . 3、2 2 . 9、および 2 7 . 4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。

20

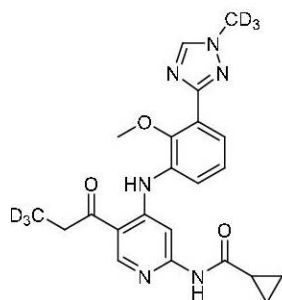
30

【 0 0 0 6 】

【0006】N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミドは、例えば、チロシンキナーゼ 2 (T Y K 2) のモジュレーターであり、例えば、T Y K 2 の阻害剤であり、

【 0 0 0 7 】

【化 1 】



40

【 0 0 0 8 】

で表される。

50

[0007] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物、例えば、経口投与用に製剤化されている組成物が本明細書でさらに想定されている。少なくとも検出可能な量の N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態を含む原薬が本明細書でさらに想定されている。例えば、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の実質的に純粋な結晶形態を含む原薬が本明細書で開示される。

10

【0009】

[0008] T Y K 2 媒介性障害を、その処置を必要とする患者において処置する方法であって、患者に、有効量の N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態を投与することを含む方法もまた本明細書に提供されている。

【0010】

[0009] 例えば、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの1種または複数、その処置を必要とする患者において処置する方法であって、患者に、有効量の N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態を投与することを含む方法が本明細書に提供されている。

20

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】 [0010] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (形態 1) の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを表している。

30

【図2】 [0011] 形態 1 の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを表している。

【図3】 [0012] 形態 1 の熱重量分析 (T G A) プロファイルを表している。

【図4】 [0013] 形態 1 の動的蒸気吸着 (D V S) プロファイルを表している。

【図5】 [0014] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (形態 2) の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを表している。

【図6】 [0015] 形態 2 の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを表している。

40

【図7】 [0016] 形態 2 の熱重量分析 (T G A) プロファイルを表している。

【図8】 [0017] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (形態 3) の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを表している。

【図9】 [0018] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (形態 5) の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを表している。

【図10】 [0019] 形態 5 の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを表している。

50

【図 1 1】[0020]形態 5 の熱重量分析 (T G A) プロファイルを表している。

【図 1 2】[0021]N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d ₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d ₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (形態 6) の粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを表している。

【図 1 3】[0022]形態 6 の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを表している。

【図 1 4】[0023]形態 6 の熱重量分析 (T G A) プロファイルを表している。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 2 】

[0024]本開示の特徴および他の詳細はここでより具体的に記載される。本開示のさらなる説明の前に、明細書、実施例および添付の特許請求の範囲に利用されているある特定の用語がここに収集されている。これらの定義は、本開示の残りを考慮して、および当技術分野の当業者により理解されているように読み取られるべきである。他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、当業者で一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。

定義

[0025]「結晶形態」という用語は、分析法、例えば、粉末 X 線回折 (X R P D) および / または示差走査熱量測定 (D S C) で特徴付けることができる結晶形または変化形を指す。本明細書に開示されている結晶性化合物は溶媒、例えば、水、エタノールなどとの溶媒和形態ならびに非溶媒和形態で存在することができる。他に指摘または推測されていない限り、開示された結晶性化合物は、溶媒和形態と非溶媒和形態との両方を含むことが意図される。

【 0 0 1 3 】

[0026]「処置する」は、任意の作用、例えば、状態、疾患、障害などの改善を結果として生じる、軽減する、減少させる、モジュレートする、または排除するなどの作用を含む。

【 0 0 1 4 】

[0027]「障害」という用語は、他に指摘されていない限り、「疾患」、「状態」、または「病気」という用語を指し、これらと交換可能なように使用される。

[0028]「薬学的または薬理学的に許容される」は、動物、またはヒトに必要なに応じて投与された場合、有害な、アレルギー性または他の有害反応を生じない分子実体および組成物を含む。ヒト投与のためには、調製物は、F D A 生物製剤局 (F D A O f f i c e o f B i o l o g i c s) の基準で要求される滅菌性、発熱性、ならびに一般的安全性および純度の基準を満たすべきである。

【 0 0 1 5 】

[0029]「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」という用語は、本明細書で使用される場合、医薬品の投与と適合性のある任意のおよびすべての溶媒、分散媒、コーティング、等張剤および吸収遅延剤などを指す。医薬有効物質に対するこのような媒体および薬剤の使用は当技術分野で周知である。組成物はまた、補助的、追加的、または増強した治療的機能を提供する他の活性化合物を含有することもできる。

【 0 0 1 6 】

[0030]「医薬組成物」という用語は、本明細書で使用される場合、1 種または複数の薬学的に許容される賦形剤と一緒に製剤化されている本明細書で開示されている少なくとも 1 種の化合物を含む組成物を指す。

【 0 0 1 7 】

[0031]「個体」、「患者」、または「対象」は、交換可能なように使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトを含むあらゆる動物を含む。本開示の化合物は、哺乳動物、例えば、ヒトに投与することができるが、他の哺乳動物、例えば、獣医学的治療を必要とする動物、例えば、家畜 (例えば、イヌ、ネコなど)、飼育動物

(例えば、雌ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど)および実験動物(例えば、ラット、マウス、モルモットなど)にも投与することができる。本開示の方法で処置される哺乳動物は望ましくは、処置、例えば、がんまたは血液障害の処置が所望されている哺乳動物である。「モジュレーション」は、アンタゴニズム(例えば、阻害)、アゴニズム、部分的アンタゴニズムおよび/または部分的アゴニズムを含む。

【0018】

[0032]本発明の明細書では、「有効量」または「治療有効量」という用語は、組織、系または動物(例えば、哺乳動物またはヒト)の生物学的または医学的応答を誘発する対象化合物の量であって、研究者、獣医、医学博士または他の臨床医により探究される量を意味する。本開示の化合物は疾患を処置するために治療有効量で投与される。代わりに、化合物の治療有効量とは、所望の治療的および/または予防的作用を達成するのに必要とされる量である。

10

【0019】

[0033]「薬学的に許容される塩(複数可)」という用語は、本明細書で使用される場合、組成物に使用されている化合物中に存在し得る塩基性基の塩を指す。塩基性の性質である本発明の組成物に含まれる化合物は、様々な無機酸および有機酸と共に多種多様な塩を形成することが可能である。

【0020】

[0034]「および/または」という用語は、別途示されていない限り、「および」または「または」のいずれかを意味するように本開示で使用されている。

20

[0035]本明細書で使用される場合、「a」および「an」という単語は、特に明記しない限り、1つまたは複数を含むことが意図されている。例えば、「薬剤(agent)」という用語は、単一の薬剤も、2種またはそれよりも多くの薬剤の組合せも包含する。

【0021】

[0036]「約」という用語が定量的な値の前で使用されている場合、本開示はまた、他に具体的に述べられていない限り、それ自体特定の定量的な値を含む。本明細書で 사용되는場合、「約」という用語は、他に指摘または推測されていない限り、公称値から $\pm 10\%$ の変動を指す。「約」という用語は、 2θ 度のピークという文脈において、 2θ の測定 ± 0.2 (2θ で表現される)という不確実性が存在することを意味する。一般的に、DSCサーモグラムは ± 2 の範囲の変動を有し得る。したがって、温度値は、約 ± 2 の範囲の値を含むと理解される。

30

【0022】

[0037]一般的に、別途示されていない限り、他のいずれの結晶形態も実質的に含まないN-(4-(2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態が本明細書に提供されている。本明細書で 사용되는場合、「実質的に含まない」または「他のいずれの結晶形態も実質的に含まない」とは、開示された結晶形態が、測定された、例えば、XRPDで測定された場合、約20%もしくはそれ未満、約10%もしくはそれ未満、約5%もしくはそれ未満、約2%もしくはそれ未満、または約1%もしくはそれ未満のN-(4-(2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩のいずれか他の結晶形態、または測定された、例えば、XRPDで測定された場合、約20%未満、約10%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満または約1%未満のN-(4-(2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩のいずれか他の結晶形態を含有することを意味する。よって、他のいずれの結晶形態も実質的に含まない、本明細書に記載されているN-(4-(2-メトキ

40

50

シ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態は、80 % (w / w) を超える、90 % (w / w) を超える、95 % (w / w) を超える、98 % (w / w) を超える、または99 % (w / w) を超える N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の前記結晶形態を含有すると考えられている。したがって、一部の実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態は、1 % ~ 20 % (w / w) 、5 % ~ 20 % (w / w) 、または5 % ~ 10 % (w / w) の、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の1つまたは複数の他の結晶形態を含有し得る。

結晶形態

[0038]本開示は、少なくとも部分的に、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態を対象としている。本明細書に記載されている結晶形態のいずれかの結晶性水和物、無水物、半水和物、溶媒和物、互変異性体およびコクリスタルもまた開示されている。

【0023】

[0039]例えば、2 θ 約9.7度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられるN - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態(本明細書で「形態1」と呼ばれる)が本明細書で開示されている。

【0024】

[0040]一実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態1は、2 θ 約8.3度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約9.3度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約9.7度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約13.6度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約14.8度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約15.5度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約17.2度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約17.6度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約19.6度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約20.3度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約20.8度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約21.3度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約22.9度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約27.4度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、および/または2 θ 約30.5度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態1は、2 θ 約9.7、20.8、および22.9度において少なくとも1つまたはそれよりも多くの特徴的ピーク

を有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらなる実施形態では、結晶形態 1 は、 2θ 約 9.3、9.7、19.6、20.3、20.8、および 22.9 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらに別の実施形態では、結晶形態 1 は、 2θ 約 8.3、9.3、9.7、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、および 22.9 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態 1 は、 2θ 約 8.3、9.3、9.7、13.6、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9、および 27.4 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態 1 は、 2θ 約 8.3、9.3、9.7、13.6、14.8、15.5、17.2、17.6、19.6、20.3、20.8、21.3、22.9、27.4、および 30.5 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。例えば、想定された結晶形態は図 1 に示されている粉末エックス線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末エックス線回折パターンは Cu K α 放射線を使用して得た。

【0025】

[0041] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 1 は、約 237 で開始し、約 243 でピークを有する特徴的な吸熱 (エンタルピー 179.57 J / g) を示す示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けることができる。形態 1 は、例えば、図 2 に示されている示差走査熱量測定プロファイルで特徴付けることができる。

【0026】

[0042] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 1 は、約 22 ~ 約 160 の間で約 0.67 重量 % の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けることができる。形態 1 は、例えば、図 3 に示されている熱重量分析プロファイルで特徴付けることができる。一部の実施形態では、結晶形態 1 は、偏光顕微鏡法で観察した場合、不規則な結晶形態を有すると特徴付けることもできる。

【0027】

[0043] 一部の実施形態では、結晶形態 1 は、25 で、約 0 % ~ 約 80 % の間の相対湿度 (RH) で約 0.2 重量 % の可逆的な全質量変化を示す動的蒸気吸着 (DVS) プロファイルで特徴付けることができる。他の実施形態では、結晶形態 1 は、25 で、約 0 % ~ 約 90 % の間の相対湿度 (RH) で約 0.3 重量 % の可逆的な全質量変化を示す動的蒸気吸着 (DVS) プロファイルで特徴付けることができる。ある特定の実施形態では、想定された結晶形態 1 は無水結晶形態である。形態 1 は、例えば、図 4 に示されている動的蒸気吸着で特徴付けることができる。

【0028】

[0044] 別の実施形態では、 2θ 約 7.7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (本明細書で「形態 2」と呼ばれる) が本明細書で開示されている。

【0029】

[0045] 一実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結

晶形態 2 は、 2θ 約 7.7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 9.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 11.5 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 15.2 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 15.5 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 17.6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 19.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 22.2 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 23.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 25.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 27.8 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、および/または 2θ 約 31.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。一実施形態では、結晶形態 2 は、 2θ 約 7.7、11.5、および 25.9 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態 2 は、 2θ 約 7.7、9.9、11.5、19.9、25.9、および 27.8 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらに別の実施形態では、結晶形態 2 は、 2θ 約 7.7、9.9、11.5、15.2、15.5、19.9、22.2、25.9、および 27.8 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらなる実施形態では、結晶形態 2 は 2θ 約 7.7、9.9、11.5、15.2、15.5、17.6、19.9、22.2、23.4、25.9、27.8、および 31.4 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。例えば、想定された結晶形態は図 5 に示されている粉末エックス線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末エックス線回折パターンは Cu K α 放射線を使用して得た。

【0030】

[0046] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 2 は、約 226 で開始し、約 237 でピークを有する特徴的な吸熱 (エンタルピー 197.35 J / g) を示す示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けることができる。形態 2 は、例えば、図 6 に示されている示差走査熱量測定プロファイルで特徴付けることができる。

【0031】

[0047] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 2 は、約 22 ~ 約 160 の間で約 0.76 重量 % の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けることができる。形態 2 は、例えば、図 7 で示されている熱重量分析プロファイルで特徴付けることができる。ある特定の実施形態では、想定された結晶形態 2 は無水結晶形態である。一部の実施形態では、結晶形態 2 は、偏光顕微鏡法で観察した場合、針状の結晶形態を有すると特徴付けることができる。

【0032】

[0048] 別の実施形態では、 2θ 約 8.9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (本明細書で「形態 3」と呼ばれる) が本明細書で開示されている。

【 0 0 3 3 】

[0049]一実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 3 は、2 θ 約 5 . 6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 6 . 6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 8 . 9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 0 . 9 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 3 . 1 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 3 . 8 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 6 . 7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 7 . 8 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 9 . 7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 2 3 . 6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 3 0 . 2 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、および / または 2 θ 約 3 4 . 6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。一実施形態では、結晶形態 3 は、2 θ 約 8 . 9、1 3 . 1、および 2 3 . 6 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態 3 は、2 θ 約 5 . 6、8 . 9、1 0 . 9、1 3 . 1、1 3 . 8、および 2 3 . 6 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらに別の実施形態では、結晶形態 3 は、2 θ 約 5 . 6、6 . 6、8 . 9、1 0 . 9、1 3 . 1、1 3 . 8、1 7 . 8、2 3 . 6、および 3 0 . 2 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらなる実施形態では、結晶形態 3 は、2 θ 約 5 . 6、6 . 6、8 . 9、1 0 . 9、1 3 . 1、1 3 . 8、1 6 . 7、1 7 . 8、1 9 . 7、2 3 . 6、3 0 . 2、および 3 4 . 6 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。例えば、想定された結晶形態は、図 8 に示されている粉末エックス線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末エックス線回折パターンは Cu K α 放射線を使用して得た。

【 0 0 3 4 】

[0050]別の実施形態では、2 θ 約 2 3 . 0 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (本明細書で「形態 5」と呼ばれる) が本明細書で開示されている。

【 0 0 3 5 】

[0051]一実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 5 は、2 θ 約 6 . 8 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 0 . 5 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 1 . 3 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 3 . 6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 6 . 7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 7 . 6 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 1 9 . 8 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 2 1 . 0 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、2 θ 約 2 3 . 0 度において特徴

て特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 23.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 27.0 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、および/または 2θ 約 27.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。一実施形態では、結晶形態 5 は、 2θ 約 6.8 、 23.0 、および 27.0 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態 5 は、 2θ 約 6.8 、 10.5 、 19.8 、 21.0 、 23.0 、および 27.0 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらに別の実施形態では、結晶形態 5 は、 2θ 約 6.8 、 10.5 、 13.6 、 17.6 、 19.8 、 21.0 、 23.0 、 23.4 、および 27.0 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらなる実施形態では、結晶形態 5 は、 2θ 約 6.8 、 10.5 、 1.3 、 13.6 、 16.7 、 17.6 、 19.8 、 21.0 、 23.0 、 23.4 、 27.0 、および 27.4 度において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。例えば、想定された結晶形態は、図 9 に示されている粉末エックス線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末エックス線回折パターンは Cu K α 放射線を使用して得た。

【0036】

[0052] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 5 は、約 141 で開始し、約 144 でピークを有する特徴的な吸熱 (エンタルピー 140.7 J / g)、および約 231 でピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けることができる。形態 5 は、例えば、図 10 に示されている示差走査熱量測定プロファイルで特徴付けることができる。

【0037】

[0053] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 5 は、約 $23 \sim 150$ の間で約 23.0 重量 % の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けることができる。形態 5 は、例えば、図 11 に示されている熱重量分析プロファイルで特徴付けることができる。ある特定の実施形態では、想定された結晶形態 5 はベンジルアルコール溶媒和物である。

【0038】

[0054] 別の実施形態では、 2θ 約 8.2 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 (本明細書で「形態 6」と呼ばれる) が本明細書で開示されている。

【0039】

[0055] 一実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 6 は、 2θ 約 4.2 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 8.2 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 8.4 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 11.7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 12.7 度において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 16.4 度において特徴的ピークを有する

粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 21.2° において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、 2θ 約 21.7° において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられ、および/または 2θ 約 26.7° において特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。一実施形態では、結晶形態 6 は、 2θ 約 4.2° 、 8.2° 、および 8.4° において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。別の実施形態では、結晶形態 6 は、 2θ 約 4.2° 、 8.2° 、 8.4° 、 11.7° 、 12.7° 、および 16.4° において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。さらに別の実施形態では、結晶形態 6 は 2θ 約 4.2° 、 8.2° 、 8.4° 、 11.7° 、 12.7° 、 6.4° 、 21.2° 、 21.7° 、および 26.7° において少なくとも 1 つまたはそれよりも多くの特徴的ピークを有する粉末エックス線回折パターンで特徴付けられる。例えば、想定された結晶形態は、図 12 に示されている粉末エックス線回折パターンを有する。一実施形態では、結晶形態の粉末エックス線回折パターンは Cu K α 放射線を使用して得た。

10

【0040】

[0056] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 6 は、約 96° でピークを有する特徴的な吸熱、約 166° でピークを有する特徴的な吸熱、および約 271° でピークを有する特徴的な吸熱を示す示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルで特徴付けることができる。形態 6 は、例えば、図 13 に示されている示差走査熱量測定プロファイルで特徴付けることができる。

20

【0041】

[0057] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の想定された結晶形態 6 は、約 25° ~ 約 120° の間で、約 8.70 重量 % の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルで特徴付けることができる。形態 6 は、例えば、図 14 に示されている熱重量分析プロファイルで特徴付けることができる。

【0042】

30

[0058] さらなる実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で開示されている。例えば、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 1 および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が本明細書で開示されている。別の実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態から形成された医薬組成物が本明細書で開示されている。例えば、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d_3) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 1 から形成される医薬組成物が本明細書で開示されている。一部の実施形態では、開示された医薬組成物は経口投与用の製剤であってよい。

40

【0043】

[0059] 一実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d_3) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイ

50

ル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の開示された結晶形態の少なくとも検出可能な量を含む原薬が本明細書で開示されている。別の実施形態では、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の実質的に純粋な結晶形態を含む原薬が本明細書で開示されている。例えば、N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の実質的に純粋な結晶形態 1 を含む原薬が本明細書で開示されている。

10

組成物

[0060]本開示の別の態様は、薬学的に許容される賦形剤と一緒に製剤化されている、本明細書で開示されている結晶性化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、本開示は、1 種または複数の薬学的に許容される賦形剤と一緒に製剤化されている、本明細書で開示されている結晶性化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤は、経口、局所的（例えば、経皮的）、口腔内頬側、眼、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内または静脈内）直腸、経膈、またはエアロゾル投与に適した製剤を含むが、ただし任意の所与の場合の最も適した投与形態は、処置を受けている状態の程度および重症度ならびに使用されている特定の化合物の性質に依存することになる。例えば、開示された組成物は単位用量として製剤化されてもよく、および / または経口、皮下または静脈内投与用に製剤化されてもよい。

20

【0044】

[0061]本開示の例示的な医薬組成物は、薬学的調製物の形態で、例えば、固体、半固体または液体形態で 사용할ことができ、この医薬組成物は、有機賦形剤もしくは無機賦形剤、または外用、経腸もしくは非経口投与に適した賦形剤と混合して、本開示の化合物のうちの 1 種または複数活性成分として含有する。活性成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル剤、坐剤、液剤、乳剤、懸濁剤、および使用に適した任意の他の形態のための通常は無毒性の薬学的に許容される賦形剤と共に配合されてもよい。活性のある目的化合物は、疾患の過程または状態において所望される作用をもたらすのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

30

【0045】

[0062]固体組成物、例えば、錠剤を調製するために、主要な活性成分は、薬学的賦形剤、例えば、従来の錠剤化成分、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガム、および他の薬学的希釈剤、例えば、水と混合して、本開示の化合物の均質な混合物、または無毒性のその薬学的に許容される塩を含有する固体の予備製剤組成物を形成することができる。これら予備製剤組成物を均質であると言及する場合、組成物が同等に有効な単位剤形、例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤へと容易に分割され得るように、活性成分が組成物全体にわたり均一に分散していることを意味する。

【0046】

40

[0063]経口投与用の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末剤、粒剤など）において、対象組成物は、1 種または複数の薬学的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および / または以下のうちのいずれかと混合する：（1）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、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、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび / またはアカシア；（3）保湿剤、例えば、グリセロール；（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤、例えば、パラフィン；（6）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物；（7）湿潤剤、例えば、アセチルアルコールおよびモノ

50

ステアリン酸グリセロール；（８）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土；（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、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物；ならびに（１０）着色剤。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、組成物はまた緩衝剤を含んでもよい。類似の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として利用することもできる。

【００４７】

【００６４】錠剤は、圧縮または成型することにより、任意選択で１種または複数の副成分と共に圧縮または成型することにより作製することができる。圧縮錠は、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）、表面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成形錠剤は、適切な機器内で、不活性な液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を成型することにより作製することができる。錠剤、および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および粒剤は任意選択で、刻みをいれるか、またはコーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬品製剤化技術で周知の他のコーティングを用いて調製してもよい。

10

【００４８】

【００６５】吸入または吹送法のための組成物は、薬学的に許容される、水性溶媒もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物中の溶液および懸濁液、および粉末剤を含む。経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、ナノ懸濁剤、シロップおよびエリキシル剤を含む。対象組成物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用されている不活性希釈剤、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、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実、ラッカセイ、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシおよびゴマ油）、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、シクロデキストリンおよびこれらの混合物を含有することができる。

20

30

【００４９】

【００６６】対象組成物に加えて、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、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物を含有することができる。

【００５０】

【００６７】直腸または経膣投与用の製剤は坐剤として提示されてもよく、この坐剤は、対象組成物を、１種もしくは複数の適切な無刺激性賦形剤、または賦形剤、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む賦形剤と混合することにより調製することができ、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって体腔内で融解し、活性剤を放出する。

40

【００５１】

【００６８】対象組成物の経皮的投与用の剤形として、粉末剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される賦形剤と、および必要とされ得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と混合することができる。

【００５２】

【００６９】軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、対象組成物に加えて、賦形剤、例えば、動物および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タル

50

クおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含有することができる。

【0053】

[0070]粉末剤およびスプレー剤は、対象組成物に加えて、賦形剤、例えば、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を含有することができる。スプレー剤は、慣習的噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンをさらに含有することができる。

【0054】

[0071]本開示の組成物および化合物は代わりにエアロゾルにより投与されてもよい。これは、化合物を含有する水性エアロゾル、リポソーム調製物または固体粒子を調製することにより達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴霧剤）懸濁剤を使用することができる。音波ネブライザーを使用することができる。これは、剪断への曝露は対象組成物中に含有される化合物を分解させてしまうからであり、音波ネブライザーは薬剤の剪断への曝露を最小化させるからである。普通は、水性エアロゾルは、対象組成物の水溶液または懸濁液を従来の薬学的に許容される賦形剤および安定剤と一緒に製剤化することにより作製される。賦形剤および安定剤は、特定の対象組成物の必要条件により変動するが、通常非イオン性界面活性剤（Tweens、プルロニック（登録商標）、またはポリエチレングリコール）、無害なタンパク質、例えば、血清アルブミン、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、アミノ酸、例えば、グリシン、緩衝液、塩、糖または糖アルコールを含む。エアロゾルは一般的に等張液から調製される。

10

20

【0055】

[0072]非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、1種または複数の薬学的に許容される滅菌の等張性、水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくは乳剤、または使用直前に注射可能な滅菌溶液もしくは分散液へと再構成することができる滅菌粉末剤と組み合わせ対象組成物を含み、この非経口投与に適した医薬組成物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、意図したレシピエントの血液との等張性を製剤にもたらず溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含有することができる。

【0056】

[0073]本開示の医薬組成物に利用することができる適切な水性および非水性賦形剤の例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、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）、および適切なこれらの混合物、植物油、例えば、オリーブ油、ならびに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびシクロデキストリンが挙げられる。適正な流動度は、例えば、コーティング材料の使用、例えば、レシチンなどの使用により、分散液の場合、必要とされる粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。例えば、本明細書に提供されている結晶形態は、ミリングして、特定の粒径を得ることができ、少なくとも一部の実施形態では、このような結晶形態はミリングにより実質的に安定したままとどまることができる。

30

【0057】

[0074]本明細書に記載されている結晶性化合物の製剤中の量は、要素、例えば、個体の病態、年齢、性別、および体重により変動し得る。最適な治療応答を得よう投与量レジメンを調整することができる。例えば、単一のボラスが投与されてもよいし、いくつかの分割用量が時間の経過と共に投与されてもよいし、または用量は治療状況の緊急事態に示されているように比例的に減少もしくは増加させてもよい。投与の簡略化のためおよび用量の均一化のため、非経口組成物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。単位剤形とは、本明細書で使用される場合、処置すべき哺乳動物の対象のための単位投薬量として適合した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体と共同で所望の治療効果をもたらすように計算された既定量の活性のある結晶性化合物を含有する。

40

【0058】

[0075]本開示の単位剤形の仕様は、以下により決定づけられ、以下に直接依存する：

50

(a) 選択された結晶性化合物の独自の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに
(b) 個体における感受性の処置のためにこのような活性のある結晶性化合物を配合する
上での当技術分野で特有の制限。

【0059】

[0076] 開示された組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬物濃度に適切な他の秩序構造として製剤化することができる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）およびこれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒体であることができる。適正な流動度は、例えば、コーティング、例えば、レシチンの使用により、分散液の場合、必要とされる粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マンニトール、ソルビトール、または塩化ナトリウムを含むことが適切である。注射用組成物の長期にわたる吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアレート塩およびゼラチンを組成物中に含めることにより引き起こすことができる。

【0060】

[0077] 開示された結晶性化合物は、時間放出製剤、例えば、ゆっくりとした放出ポリマーを含む組成物で投与することができる。結晶性化合物は、急速な放出から化合物を保護する担体を用いて調製することができ、例えば、インプラントおよびマイクロカプセル化デリバリーシステムを含む制御放出製剤として調製することができる。生分解性の、生体適合性ポリマーを使用することができ、これらは、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、およびポリ乳酸ポリグリコールコポリマー（PLG）である。このような製剤の調製のための多くの方法は当業者には一般的に公知である。

【0061】

[0078] 本開示代替の態様によると、開示された結晶性化合物は、化合物の溶解度を増強する1種または複数の追加の化合物を用いて製剤化することができる。
方法

[0079] 本明細書で開示されている結晶形態は、1種または複数の酵素のキナーゼ活性の阻害に有用である。一部の実施形態では、この結晶形態および方法で阻害されるキナーゼはTYK2である。

【0062】

[0080] TYK2の阻害剤であり、したがってTYK2またはその突然変異体の活性に関連する1種または複数の障害を処置するのに有用なN-（4-（（2-メトキシ-3-（1-（メチル-d₃）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）アミノ）-5-（プロパノイル-3,3,3-d₃）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態が本明細書に提供されている。

【0063】

[0081] 疾患または障害を、その処置を必要とする患者において処置するための方法であって、疾患または障害が、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に伴う障害であり、患者に、有効量の本明細書に記載されている結晶形態、または有効量の開示された結晶形態を含む医薬組成物を投与することを含む方法が本明細書に提供されている。

【0064】

[0082] 一部の実施形態では、疾患または障害は自己免疫障害である。一部の実施形態では疾患または障害は、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、ベーチェット病、POEMS症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から選択される。

【0065】

[0083] 一部の実施形態では、疾患または障害は炎症性障害である。一部の実施形態では、炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、肝肥大、クローン病

、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患である。

【 0 0 6 6 】

[0084] 一部の実施形態では、疾患または障害は増殖性障害である。一部の実施形態では、増殖性障害はがんである。一部の実施形態では、疾患または障害は増殖性障害である。一部の実施形態では、増殖性障害は血液がんである。一部の実施形態では、増殖性障害は白血病である。一部の実施形態では、白血病はT細胞白血病である。一部の実施形態では、T細胞白血病はT細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L) である。一部の実施形態では、増殖性障害は、真性赤血球増加症、骨髄線維症、本態性血小板増加症または血小板増加症である。

【 0 0 6 7 】

[0085] 一部の実施形態では、疾患または障害は内分泌性障害である。一部の実施形態では、内分泌性障害は多嚢胞性卵巣症候群、クルーゾン症候群、または1型糖尿病である。

[0086] 一部の実施形態では、疾患または障害は神経学的障害である。一部の実施形態では、神経学的障害はアルツハイマー病である。

【 0 0 6 8 】

[0087] 一部の実施形態では増殖性障害は、T Y K 2 における1つまたは複数の活性化突然変異に伴う。一部の実施形態では、T Y K 2 における活性化突然変異はF E R M ドメイン、J H 2 ドメイン、またはキナーゼドメインに対する突然変異である。一部の実施形態ではT Y K 2 における活性化突然変異は、G 3 6 D、S 4 7 N、R 4 2 5 H、V 7 3 1 I、E 9 5 7 D、およびR 1 0 2 7 Hから選択される。

【 0 0 6 9 】

[0088] 一部の実施形態では、疾患または障害は移植に伴う。一部の実施形態では移植に伴う疾患または障害は移植片拒絶反応、または移植片対宿主病である。

[0089] 一部の実施形態では疾患または障害は、I型インターフェロン、I L - 1 0、I L - 1 2、またはI L - 2 3シグナル伝達に関連する。一部の実施形態では疾患または障害はI型インターフェロンシグナル伝達に関連する。一部の実施形態では疾患または障害はI L - 1 0シグナル伝達に関連する。一部の実施形態では障害はI L - 1 2シグナル伝達に関連する。一部の実施形態では疾患または障害はI L - 2 3シグナル伝達に関連する。

【 0 0 7 0 】

[0090] 皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形紅斑 (e r y t h e m a m u l t i f o r m a)、疱疹状皮膚炎、強皮症、尋常性白斑、過敏性血管炎、じんま疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、尋常性ざ瘡、および他の皮膚の炎症状態またはアレルギー状態を処置するための方法が本明細書に提供されている。

【 0 0 7 1 】

[0091] 他の疾患または状態、例えば、炎症成分を有する疾患または状態を処置するための方法、例えば、眼の疾患および状態の処置、例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性結膜炎、および春季カタル、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を与える疾患、ならびに自己免疫性反応の関与が示唆される、または自己免疫性血液疾患 (例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、純粋な赤血球貧血および特発性血小板減少症) を含む自己免疫性の成分もしくは原因を有する炎症性疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症 (W e g e n e r g r a n u l a m a t o s i s)、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンスジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患 (例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病)、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓疾患、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌性眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性の過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎 (前部および後部)、シェーグレ

10

20

30

40

50

ン症候群、乾性結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性発症型若年性特発性関節炎、クリオピリン関連周期性熱症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を伴う、および伴わないもの、例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小病変症（*minimal change nephropathy*）を含む）、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ腎疾患、緑内障、レチナル疾患、老化現象、頭痛、疼痛、複合性局所性疼痛症候群、心肥大、筋肉疲労、異化の障害、肥満、胎児成長遅延、高コレステロール血症（*hypercholesterolemia*）、心疾患、慢性心不全、中皮腫、無汗性外胚葉異形成症（*anhidrotic ectodermal dysplasia*）、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、脾炎、遺伝性周期性発熱症候群、喘息（アレルギー性および非アレルギー性、軽症、中程度、重症、気管支炎性、および運動誘発性）、急性肺損傷、急性呼吸促進症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、鼻副鼻腔炎、眼のアレルギー、シリカ誘発性疾患、COPD（損傷、気道炎症、気管支過敏症、リモデリングまたは疾患進行の減少）、肺疾患、嚢胞性線維症、酸誘発性肺傷害、肺高血圧、多発ニューロパシー、白内障、全身性硬化症と関連した筋肉炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、1型糖尿病、もしくは2型糖尿病、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、腸炎、外上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、ヘノッホシェーンライン紫斑、肝炎、化膿性汗腺炎、イムノグロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、または外陰炎を処置するための方法が本明細書に提供されている。

10

20

【0072】

【0092】一部の実施形態では、炎症性疾患は、急性および慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性発症型若年性特発性関節炎（SJA）、クリオピリン関連周期性症候群（CAPS）、または骨関節炎である。

30

【0073】

【0093】一部の実施形態では炎症性疾患は、Th1またはTh17媒介性疾患である。一部の実施形態ではTh17媒介性疾患は、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎を含む）から選択される。

【0074】

【0094】一部の実施形態では炎症性疾患は、シェーグレン症候群、アレルギー性疾患、骨関節炎、眼の状態、例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性結膜炎、春季カタル、または鼻に影響を与える疾患、例えば、アレルギー性鼻炎である。

【0075】

【0095】例えば、患者または生体試料においてTYK2酵素を阻害する方法であって、前記患者または生体試料を、治療有効量の本明細書に記載されている結晶形態、または有効量の開示された結晶形態を含む医薬組成物と接触させることを含む方法が本明細書で開示されている。

40

【0076】

【0096】TYK2活性を、その阻害を必要とする患者において阻害する方法であって、患者に、治療有効量の本明細書に記載されている結晶形態、または有効量の開示された結晶形態を含む医薬組成物を投与することを含む方法もまた本明細書で開示されている。一部の実施形態では、TYK2活性を阻害することは、疾患または障害、例えば、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症からなる群から選択される疾患または障害を処置することに関連する。

50

【 0 0 7 7 】

[0097]患者に、治療有効量の本明細書に記載されている結晶形態、または有効量の開示された結晶形態を含む医薬組成物を投与することを含む、それを必要とする患者における T Y K 2 媒介性障害がさらに本明細書で開示されている。一部の実施形態では、想定されている T Y K 2 媒介性障害は、例えば、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に伴う障害であってよい。他の実施形態では、想定されている障害は、I 型インターフェロン、I L - 1 0、I L - 1 2、または I L - 2 3 シグナル伝達に関連する。

【 0 0 7 8 】

[0098]例えば、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの 1 種または複数を、その処置を必要とする患者において処置する方法であって、患者に、有効量の本明細書に記載されている結晶形態、または有効量の開示された結晶形態を含む医薬組成物を投与することを含む方法が本明細書に提供されている。

【 0 0 7 9 】

[0099]特に、ある特定の実施形態では、本開示は、上記医学的適応症を処置する方法であって、有効量の本明細書に記載されている結晶形態、または有効量の開示された結晶形態を含む医薬組成物を、その処置を必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。ある特定の他の実施形態では、本開示は、上記医学的状态を、その処置を必要とする患者において処置する方法であって、患者に、本明細書に記載されている結晶形態を含む組成物、または有効量の開示された結晶形態を含む医薬組成物を経口、皮下、または静脈内投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 8 0 】

[00100]本明細書に開示されている結晶性化合物は、医薬または薬学的に許容される組成物として、例えば、経口、経腸、非経口、または局所投与用の薬学的調製物の形態で使用することができ、本明細書で開示されている、想定された方法は、開示された結晶性化合物、またはこのような開示された結晶性化合物を含むもしくはこのような開示された結晶性化合物から形成された組成物を経口的に、経腸的に、非経口的に、または局所的に投与することを含むことができる。例えば、開示された結晶形態は、ある特定の経路で（例えば、経口）またはある特定の製剤として投与された場合、異なる経路（例えば、皮下）または他の製剤、例えば、非晶質形態を有する製剤と比較して、1 種または複数の薬物動態特性（例えば、より長いまたはより短い放出プロファイル）を制御することが可能となり得る。一実施形態では、開示された結晶形態は、1 種の製剤から別の製剤へのかなりの再現性をもたらすことができる。

【 実施例 】

【 0 0 8 1 】

[00101]本明細書に記載されている化合物および結晶形態は、本明細書に含有された教示および当技術分野で公知の合成手順に基づき、いくつかの方式で調製することができる。以下の非限定的例は本開示を例示している。

【 0 0 8 2 】

[00102]L y n x E y e 検出器を備えた B r u k e r D 8 A d v a n c e X - r a y 回折計を使用して、粉末 X 線回折を実施した。ステップサイズ $0.02^{\circ} 2\theta$ で、試料を 3 から $40^{\circ} 2\theta$ までスキャンした。放射線は C u / K - アルファ 1 ($\lambda = 1.5406$) であった。チューブ電圧および電流はそれぞれ 40 kV および 40 mA であった。

【 0 0 8 3 】

[00103]D i s c o v e r y D S C 2 5 0 (T A I n s t r u m e n t s、U S) 熱量計を使用して、示差走査熱量測定 (D S C) を実施した。試料をアルミニウムピンホール密閉パンの中に配置し、重量を正確に記録した。試料を 10 / 分の速度で 25 から最終温度まで加熱した。

10

20

30

40

50

【0084】

[00104]熱重量分析(TGA)を、Discovery TGA 55(TA Instruments、US)で実施した。試料を開放型の、風袋を差し引いたアルミニウムパンの上に配置し、自動的に秤量し、TGA炉に挿入した。試料を10 /分の速度で周辺温度から最終温度まで加熱した。

【0085】

実施例1

[00105]N-(4-((2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃))-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態1を以下の通り調製した。N-(4-((2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃))-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(3.4g)を14mLのMeOH(5V)に50 で加え、懸濁液を得た。次いで7.5mLの1M HCl /酢酸エチルを加えた。酸およびもう2mLのMeOHを加えた後、混合物は濁っていた。混合物を濾過し、次いで8.5mLの酢酸エチルを加えた。HCl塩形態Iの種結晶を50 で加えた後、沈殿が生じた。混合物を、3時間にわたりゆっくりと室温に冷却し、16mLの酢酸エチルを加え、混合物を室温で3時間攪拌し続けた。固体を濾過によって収集した。フィルターケーキ(1.9g)をXPRDで分析すると、形態Iと形態IIの混合物(1.9g)であることが観察された。固体を母液中、50 で2時間、室温で30分間再スラリー化し、次いで濾過によって収集した。XRPD分析は、乾燥させた材料が結晶性であり、形態1と一致するパターンを有することを示した。

10

20

【0086】

[00106]結晶形態1のXRPDパターンが図1に示されている。特徴的ピークは、表1に示されている1つまたは複数のピークを含む。

【0087】

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

角度 (2θ 度)	d 値 (Å)	ピーク高さ (カウント数)	相対強度 (%)
8.262	10.69339	430.753	13.5
8.913	9.91347	170.401	0.014
9.345	9.45652	812.051	31.9
9.698	9.11231	2244.51	100.0
10.584	8.35195	312.333	9.0
12.297	7.19172	242.654	7.0
13.594	6.50835	567.682	22.6
14.799	5.98111	359.349	13.0
15.081	5.87001	185.439	4.8
15.482	5.71883	305.598	10.6
16.724	5.29684	255.881	8.3
17.250	5.13637	598.173	24.5
17.578	5.04131	361.204	13.2
17.891	4.95381	130.477	2.4
18.822	4.71090	195.891	5.4
19.530	4.54178	903.639	38.5
20.272	4.37703	921.903	39.0
20.767	4.27381	932.641	39.5
21.262	4.17553	373.37	13.0
21.580	4.11463	262.156	7.9
21.987	4.03945	234.353	6.6
22.191	4.00278	215.923	5.6
22.926	3.87603	1281.79	56.2
23.477	3.78621	261.84	7.9
23.891	3.72157	166.608	3.6
24.492	3.63160	189.069	5.0
25.091	3.54632	280.444	9.5
25.847	3.44417	106.789	1.3
26.068	3.41555	142.98	3.0
26.577	3.35131	301.265	10.4
27.386	3.25404	510.11	20.0

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

27.700	3.21787	155.599	3.0
28.097	3.17336	187.524	4.3
28.403	3.13985	189.64	4.4
28.718	3.10612	253.285	7.4
28.995	3.07709	137.238	1.9
29.285	3.04722	134.583	1.9
29.520	3.02347	269.736	8.4
30.231	2.95403	149.555	3.2
30.483	2.93017	346.594	12.8
31.562	2.83236	102.788	1.8
31.960	2.79801	146.311	3.8
32.617	2.74311	102.511	1.7
32.778	2.73008	218.758	7.2
33.490	2.67362	147.541	3.8
34.141	2.62410	117.509	2.5
35.661	2.51569	86.9407	1.5
36.310	2.47218	87.0085	1.5
36.695	2.44710	73.1394	1.0
37.353	2.40548	84.1785	1.4
38.363	2.34446	111.681	2.5
39.456	2.28199	101.743	2.0

【 0 0 8 9 】

【00107】図 2 は、結晶形態 1 の示差走査熱量測定（DSC）プロファイルを表している。図 2 に示されている通り、結晶形態 1 は、約 237 で開始し、約 243 でピークを有する特徴的な吸熱（エンタルピー 179.57 J / g）を示す。

【 0 0 9 0 】

【00108】N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 1 は、約 22 ～ 約 160 の間で約 0.67 重量 % の質量損失を示す熱重量分析（TGA）プロファイルを示している（図 3）。結晶形態 1 は、25 で、約 0 % ～ 約 90 % の間の相対湿度（RH）で約 0.3 重量 % の可逆的な全質量変化を示す、動的蒸気吸着（DVS）プロファイルを示した（図 4）。DVS 分析後、いかなる形態変化も観察されなかった。

【 0 0 9 1 】

【00109】結晶形態 1 は無水物であり、ほんのわずかだけ吸湿性であることが観察された。形態 1 は、偏光顕微鏡法で観察した場合、不規則な結晶形態を示した。形態 1 は、40 / 75 % RH および 60 で、少なくとも 10 日間、ならびに周辺温度および周辺湿度で少なくとも 12 カ月間、固体形態で化学的および物理的に安定していることが観察された。

【 0 0 9 2 】

[00110]結晶形態1はまた、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)、メチルエチルケトン、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、イソブタノール、イソプロパノール、トルエン、メチルt-ブチルエーテル、およびn-ヘプタン中、室温で3日間、または50℃で1日間の単一溶媒スラリー実験からも得られた。結晶形態1はまた、MeOH/酢酸エチル(1/5v/v)およびMeOH/酢酸イソプロピル(1/5v/v)中での貧溶媒沈殿から得られた。結晶形態1はまた、MeOH/イソプロパノール、MeOH/メチルエチルケトン、MeOH/メチルt-ブチルエーテル、MeOH/トルエン、MeOH/酢酸エチル、水/アセトンおよび水/THF(すべて1/9v/v)中、室温で3日間の混合溶媒スラリー実験からも得られた。

10

【0093】

実施例2

[00111]N-(4-((2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃))-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態2を以下の通り調製した。N-(4-((2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃))-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(280mg)を2.6mLのアセトン/水(9/1)に50℃で加えた。55.3μL(1当量)のHCl酸を添加後、透明な溶液を得ると、沈殿が50℃、約1分で生じた。50℃で約1時間攪拌した後、固体を濾過によって収集し、次いで真空下、50℃で終夜乾燥させた後、それを

20

【0094】

[00112]結晶形態2のXRPDパターンが図5に示されている。特徴的ピークは表2に示されているピークのうちの1つまたは複数を含む。

【0095】

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

角度 (2°)	d 値 (Å)	ピーク高さ (カウント数)	相対強度 (%)
7.710	11.45794	8417.27	100.0
9.890	8.93649	551.945	5.1
11.526	7.67120	757.471	7.9
12.549	7.04810	130.642	0.4
14.083	6.28352	121.761	0.4
14.634	6.04825	170.029	0.9
15.248	5.80614	316.757	2.7
15.528	5.70196	362.37	3.2
16.207	5.46466	174.994	1.1
17.360	5.10407	126.024	0.6
17.569	5.04406	181.473	1.2
17.886	4.95534	109.863	0.4
18.533	4.78380	127.425	0.6
19.090	4.64539	124.657	0.6
19.268	4.60293	129.518	0.6
19.596	4.52649	97.3257	0.3
19.934	4.45046	344.28	3.3
20.749	4.27755	174.722	1.3
22.227	3.99628	256.877	2.1
23.279	3.81802	155.779	0.8
23.433	3.79323	216.158	1.6
23.941	3.71392	157.047	1.0
24.544	3.62400	91.8144	0.3
24.733	3.59672	125.632	0.6
25.453	3.49660	148.421	0.8
25.917	3.43507	1170.28	13.2
26.370	3.37712	121.568	0.5
27.796	3.20695	387.645	3.8
28.469	3.13268	94.7726	0.3
28.869	3.09016	90.4065	0.3
29.240	3.05177	119.188	0.6

10

20

30

40

【 0 0 9 6 】

50

【表 2 - 2】

29.583	3.01719	102.966	0.4
30.136	2.96305	108.706	0.6
30.835	2.89745	95.8755	0.4
31.232	2.86159	127.756	0.8
31.432	2.84379	234.663	2.1
32.785	2.72943	65.469	0.2
33.096	2.70453	96.0591	0.5
33.476	2.67472	84.4083	0.4
36.068	2.48818	95.3835	0.4
36.392	2.46680	89.8725	0.4
37.087	2.42212	75.0291	0.3
39.587	2.27472	79.1576	0.3

10

【0097】

20

【00113】図 6 は、結晶形態 2 の示差走査熱量測定 (DSC) プロファイルを表している。図 2 に示されている通り、結晶形態 1 は、約 226 で開始し、約 237 でピークを有する特徴的な吸熱 (エンタルピー 197.35 J/g) を示す。

【0098】

【00114】N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 2 は、約 22 ~ 約 160 の間で約 0.77 重量%の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) プロファイルを示した (図 7)。結晶形態 2 は無水物であることが観察され、偏光顕微鏡法で観察した場合、針状の結晶形態を示した。

30

【0099】

【00115】純粋な結晶形態 2 はまた、室温で形態 1 を MeOH 中に溶解し、濾過し、濾液を周囲条件で蒸発させることによって得られた。形態 2 と遊離塩基材料の混合物を室温で 3 日間かけて、水中の単一溶媒スラリーから得た。形態 1 と 2 の混合物を、室温で MeOH / 酢酸エチル (1 / 5 v / v) 中の貧溶媒沈殿から得た。

【0100】

【00116】相互変換実験において、等しい量の形態 1 および形態 2 を様々な溶媒に加え、様々な温度で数日撹拌した。形態 1 をイソプロパノール (50、7 日)、アセトン (50、3 日)、アセトン / 水 (9 / 1 v / v、50、1 日) およびアセトン / 水 (9 / 1 v / v、室温、1 日) から得た。これは、形態 1 がより安定した結晶形態であることを示唆した。

40

【0101】

実施例 3

【00117】N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 3 を以下の通り調製した。N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)フェニル)アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3, 3, 3 - d₃)ピリジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (20.8 mg) の結晶形態 1 を 1.5 mL ガラスバイアルに加え、MeOH (0.5 mL) 中に溶解し

50

、生成した溶液を、 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ PTFE膜を介して濾過した。次いで、濾過した溶液を攪拌しながらアニソール（ 4.5 mL ）に加えた。合わせた溶液を室温で7日間蒸発させておき、その後固体が形成され、収集した。XRPD分析は、乾燥させた固形物が結晶性であり、形態3と一致するパターンを有することを示した。

【0102】

[00118]結晶形態3のXRPDパターンが図8に示されている。特徴的ピークは、表3に示されているピークのうちの1つまたは複数を含む。

【0103】

【表3】

表3

位置 [°2 θ]	高さ [cts]	d-スペーシング [Å]	相対強度 [%]
5.5829	2359.91	15.83	4.53
6.5692	1696.31	13.46	3.25
8.8880	52136.52	9.95	100.00
10.9383	2604.56	8.09	5.00
13.1306	5594.86	6.74	10.73
13.7952	3883.51	6.42	7.45
16.0129	349.02	5.53	0.67
16.7413	881.70	5.30	1.69
16.9385	226.25	5.23	0.43
17.7960	934.09	4.98	1.79
18.8575	409.19	4.71	0.78
19.1087	231.49	4.64	0.44
19.7358	495.51	4.50	0.95
21.4668	91.18	4.14	0.17
21.9425	326.39	4.05	0.63
22.3733	207.86	3.97	0.40
23.5782	4568.00	3.77	8.76
26.4542	98.94	3.37	0.19
26.9601	88.43	3.31	0.17
28.0551	419.74	3.18	0.81
30.1933	1031.60	2.96	1.98
33.1388	262.70	2.70	0.50
33.8411	66.89	2.65	0.13
34.5584	813.73	2.60	1.56
36.9910	104.13	2.43	0.20

【0104】

実施例 4

[00119] N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 5 を以下の通り調製した。N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d₃) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3 - d₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩 (21 . 4 m g) の結晶形態 1 を、ベンジルアルコール (0 . 5 m L) を含有する 3 m L ガラスバイアルに加え、50 で 2 時間攪拌し、生成した溶液を、0 . 45 μ m P T F E 膜を介して濾過した。濾過した溶液を - 20 にすばやく冷却し、次いで室温で 13 日間蒸発させておき、その後固体が形成された。固体を収集し、真空下室温で 3 日間乾燥させた。X R P D 分析は、乾燥させた固形物が結晶性であり、形態 5 と一致するパターンを有することを示した。

10

【 0 1 0 5 】

[00120] 結晶形態 5 の X R P D パターンが図 9 に示されている。特徴的ピークは、表 4 に示されているピークのうちの 1 つまたは複数を含む。

【 0 1 0 6 】

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4

位置 [°2θ]	高さ [cts]	d-スペーシング [Å]	相対強度 [%]
6.7898	4482.26	13.02	88.49
10.4695	2151.20	8.45	42.47
11.3286	711.17	7.81	14.04
12.1472	618.97	7.29	12.22
13.0072	219.93	6.81	4.34
13.5668	793.06	6.53	15.66
13.9886	309.12	6.33	6.10
14.7592	434.26	6.00	8.57
15.0737	185.12	5.88	3.65
15.7577	181.79	5.62	3.59
16.2982	233.46	5.44	4.61
16.6649	725.43	5.32	14.32
17.5793	737.24	5.05	14.55
19.7905	2262.56	4.49	44.67
20.3244	300.08	4.37	5.92
20.7209	386.67	4.29	7.63
20.9867	1654.77	4.23	32.67
21.4518	416.09	4.14	8.21
23.0413	5065.54	3.86	100.00
23.4286	812.13	3.80	16.03
23.7161	573.18	3.75	11.32
24.1204	501.40	3.69	9.90
24.6822	260.68	3.61	5.15
25.7179	508.40	3.46	10.04
26.1224	174.45	3.41	3.44
26.9605	3918.28	3.31	77.35
27.4008	722.60	3.26	14.27
27.7336	556.55	3.22	10.99
28.5505	199.79	3.13	3.94
28.8813	252.35	3.09	4.98
29.3230	188.78	3.05	3.73

【 0 1 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

位置 [°2θ]	高さ [cts]	d-スペーシング [Å]	相対強度 [%]
29.7127	107.07	3.01	2.11
30.5579	63.27	2.93	1.25
30.9608	73.19	2.89	1.44
31.3455	202.27	2.85	3.99
32.7557	73.09	2.73	1.44
33.9107	163.13	2.64	3.22
34.2741	127.18	2.62	2.51
35.7222	70.48	2.51	1.39
36.3041	94.38	2.47	1.86
37.3325	101.41	2.41	2.00
38.0597	131.74	2.36	2.60
39.1413	227.43	2.30	4.49

10

20

【0108】

【00121】図10は、結晶形態5の示差走査熱量測定(DSC)プロファイルを表している。図10に示されている通り、結晶形態5は、約141で開始し、約144でピークを有する特徴的な吸熱(エンタルピー140.7 J/g)、および約231でピークを有する特徴的な吸熱を示す。

【0109】

【00122】N-(4-((2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃))-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態5は、約23~約150の間で約23.0重量%の質量損失を示す熱重量分析(TGA)プロファイルを示した(図11)。結晶形態5はベンジルアルコール溶媒和物(22.4%残留溶媒)であることが観察された。IC/HP LC試験は、Cl⁻の遊離塩基に対する化学量論的比は0.9であることを示した。

30

【0110】

実施例5

【00123】N-(4-((2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃))-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態6を以下の通り調製した。N-(4-((2-メトキシ-3-(1-(メチル-d₃))-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(プロパノイル-3,3,3-d₃)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(20.0mg)をイソプロピルアルコール(0.25mL)に加えて、懸濁液を形成した。0.0282mLのHCl/EtOAc(4M)を0.25mLのイソプロピルアルコール中で希釈することにより、別個のバイアル内に溶液を調製した。希釈されたHCl溶液を攪拌しながら懸濁液に滴下添加した。生成したスラリーを室温で13日間攪拌し、その後固体を濾過によって収集し、室温で1時間風乾した。XRPD分析は、乾燥させた固形物が結晶性であり、形態6と一致するパターンを有することを示した。

40

【0111】

【00124】結晶形態6のXRPDパターンが図12に示されている。特徴的ピークは、

50

表 5 に示されているピークのうちの 1 つまたは複数を含む。
【 0 1 1 2 】
【 表 5 】

表 5

位置 [°2θ]	高さ [cts]	d-スペーシング [Å]	相対強度 [%]
4.2404	489.71	20.84	25.34
8.1724	1932.74	10.82	100.00
8.4473	1272.63	10.47	65.85
11.7202	203.90	7.55	10.55
12.6795	326.85	6.98	16.91
16.3541	345.84	5.42	17.89
21.2141	256.08	4.19	13.25
21.6720	242.89	4.10	12.57
26.6773	112.63	3.34	5.83

【 0 1 1 3 】
[00125]図 1 3 は、結晶形態 6 の示差走査熱量測定 (D S C) プロファイルを表して
いる。図 1 3 に示されている通り、結晶形態 6 は、約 9 6 でピークを有する特徴的な吸
熱、約 1 6 6 でピークを有する特徴的な吸熱、および約 2 7 1 でピークを有する特徴
的な吸熱を示す。
【 0 1 1 4 】

[00126]N - (4 - ((2 - メトキシ - 3 - (1 - (メチル - d ₃) - 1 H - 1 , 2
, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (プロパノイル - 3 , 3 , 3
- d ₃) ピリジン - 2 - イル) シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の結晶形態 6 は、約
2 5 ~ 約 1 2 0 の間で約 8 . 7 0 重量 % の質量損失を示す熱重量分析 (T G A) プロ
ファイルを示した (図 1 4) 。 I C / H P L C 試験は、C l ⁻ の遊離塩基に対する化学量
論的比は 1 . 6 であることを示した。
参照による組み込み

[00127]以下に列挙された項目を含む、本明細書に記述されているすべての刊行物お
よび特許は、すべての目的のために、まるでそれぞれ個々の刊行物または特許が具体的に
および個々に参照により組み込まれているかのように、これら全体において本明細書で参
照により組み込まれている。矛盾する場合、本明細書の任意の定義を含む本出願が優先さ
れるものとする。
均等物

[00128]対象となる開示の特定の実施形態が論じられてきたが、上記明細書は例示的
であり、限定的ではない。本開示の多くの変化形は、本明細書を精査することによって当
業者には明らかとなる。本開示の全範囲は、特許請求の範囲を、このような変化形と共に
、これらの均等物、および本明細書の全範囲と合わせて参照することにより決定されるべ
きである。
【 0 1 1 5 】

[00129]他に指摘されていない限り、明細書および特許請求の範囲に使用されている
成分の量、反応条件などを表現するすべての数は、すべての例において、「約」という用
語で修飾されていると理解されたい。したがって、特にそれとは反対の指示がない限り、
本明細書および添付の特許請求の範囲に記載の数値パラメーターは、本開示により取得し

10

20

30

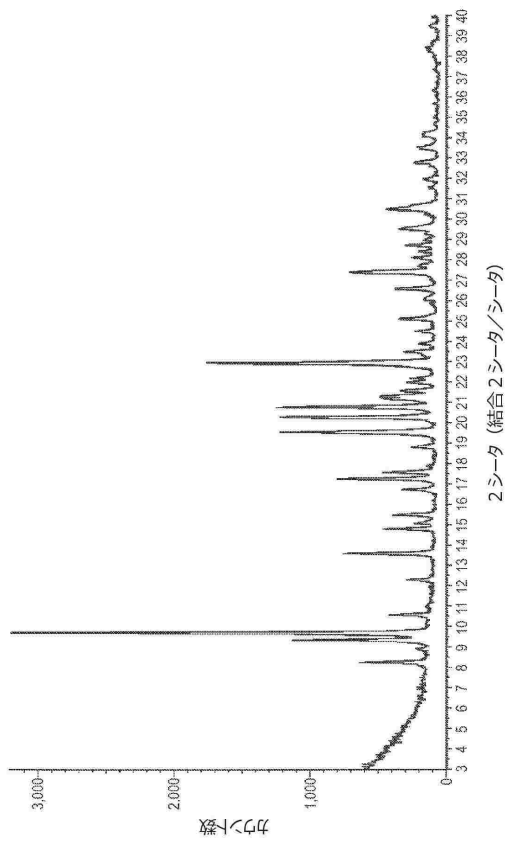
40

50

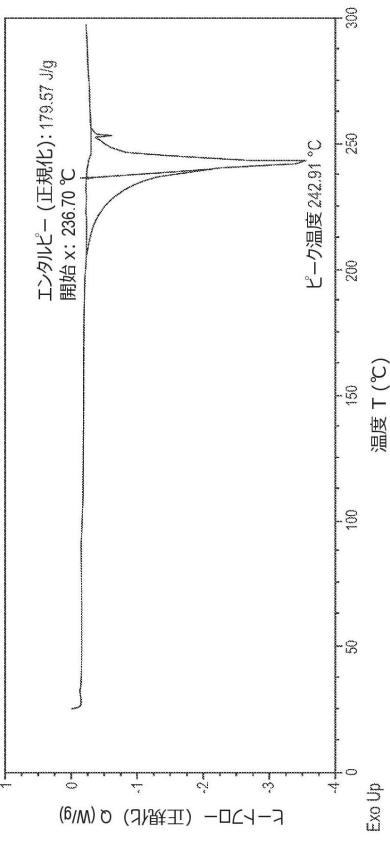
ようとされている所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

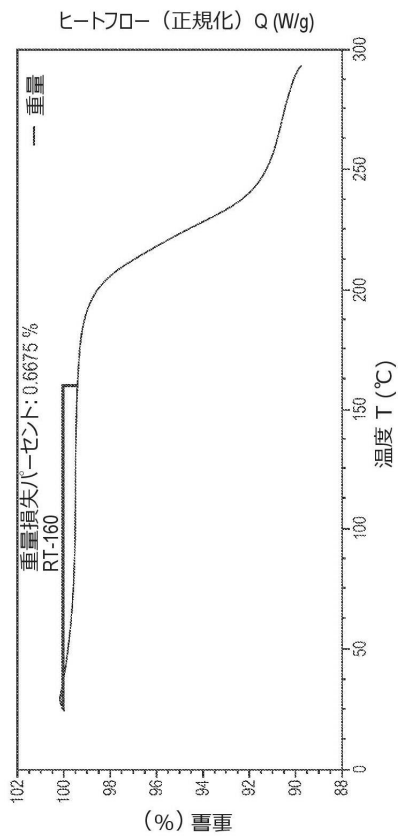
20

30

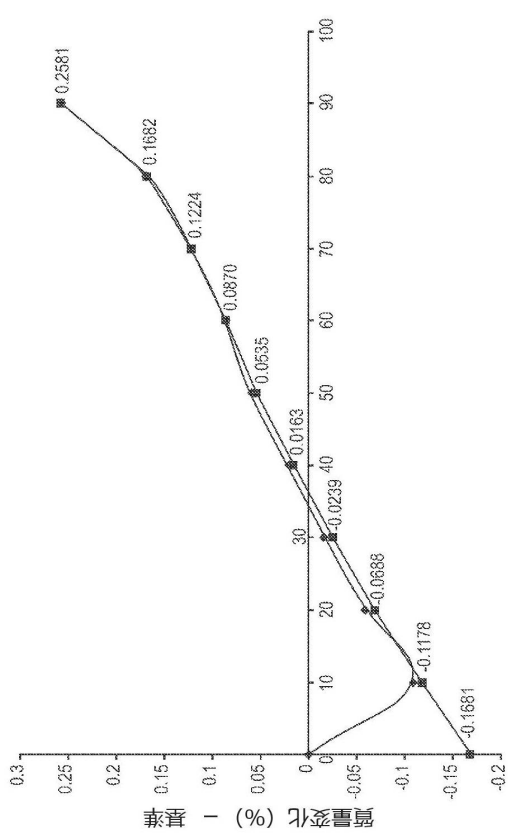
40

50

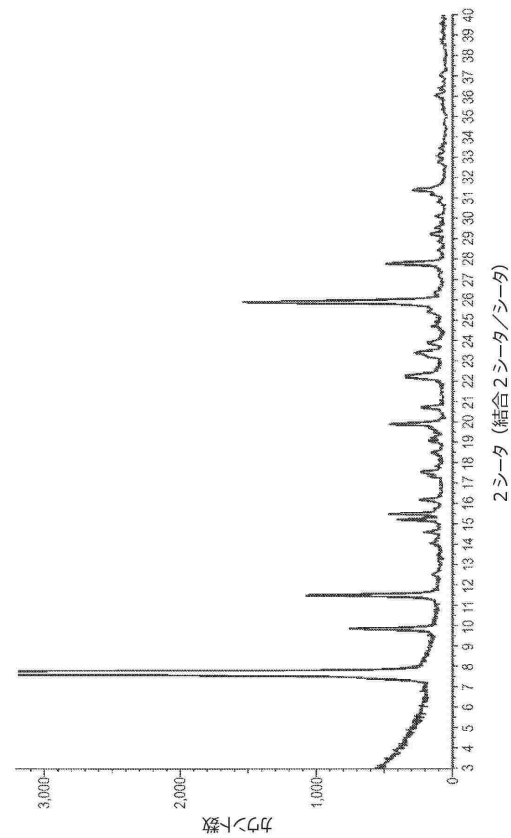
【 図 3 】



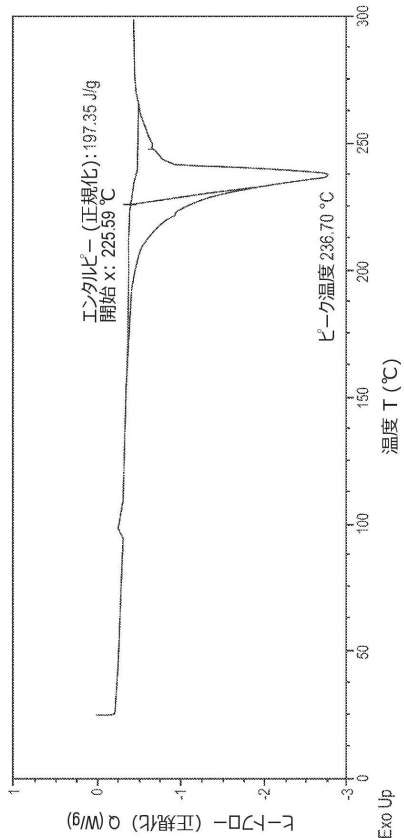
【 図 4 】



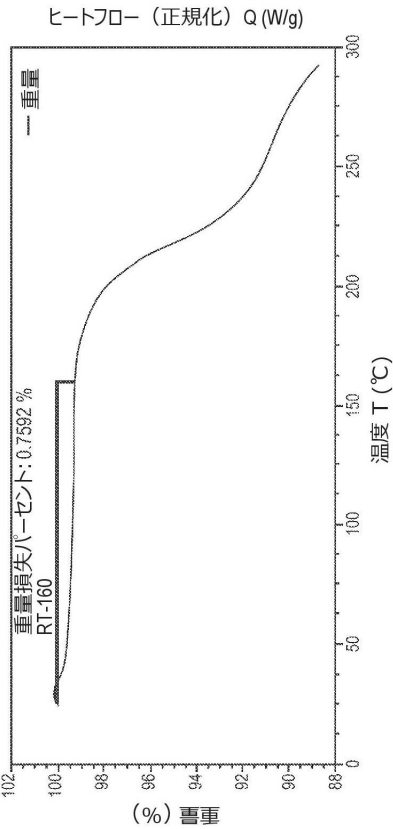
【 図 5 】



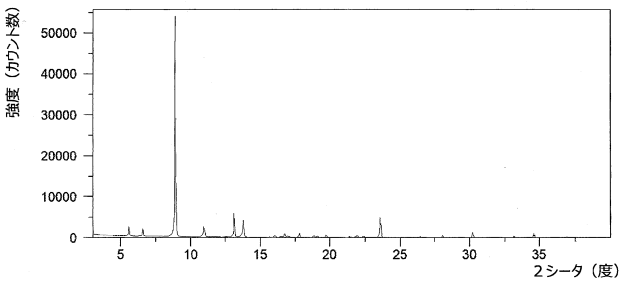
【 図 6 】



【 図 7 】



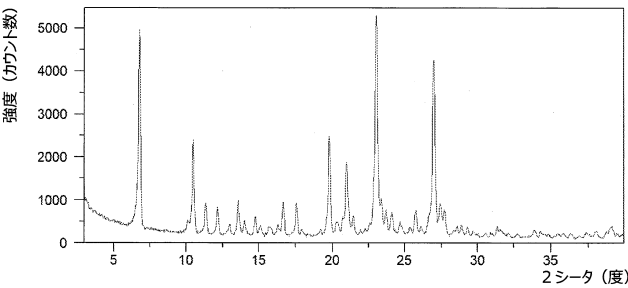
【 図 8 】



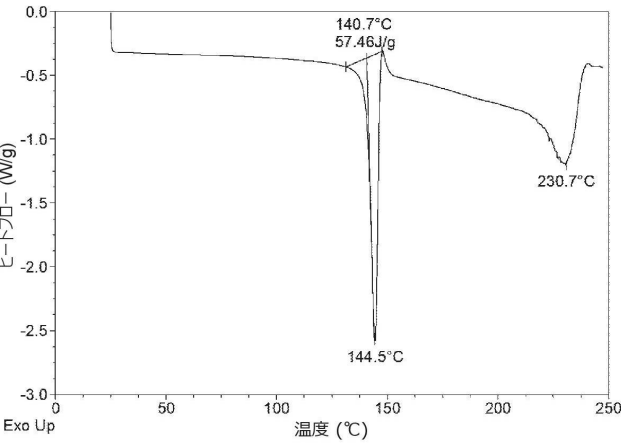
10

20

【 図 9 】



【 図 10 】

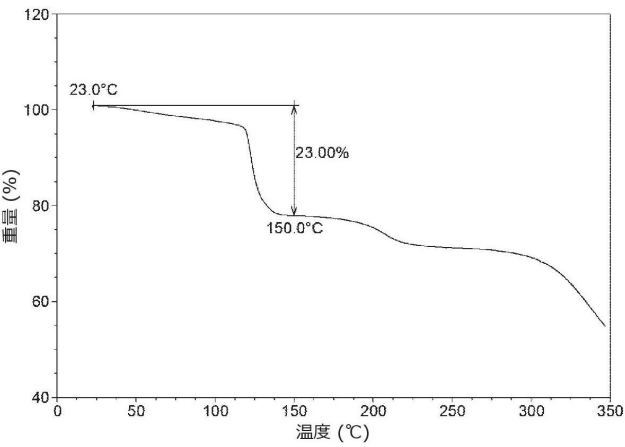


30

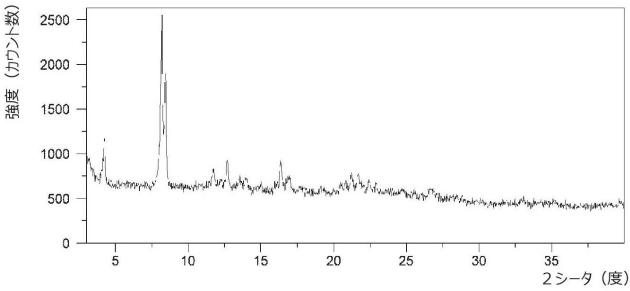
40

50

【図 1 1】

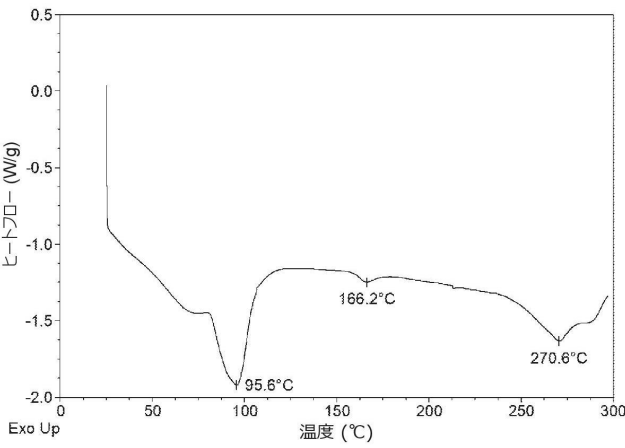


【図 1 2】

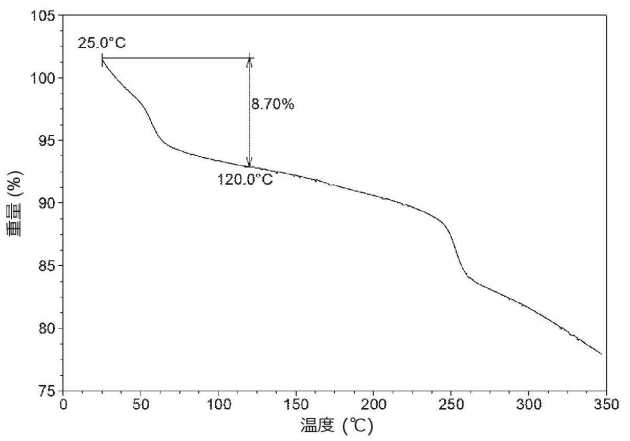


10

【図 1 3】



【図 1 4】



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/021986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61P29/00 A61K31/4439
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, BIOSIS, 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 2020/086616 A1 (FRONTHERA U S PHARMACEUTICALS LLC [US]) 30 April 2020 (2020-04-30) claims; example 195 -----	1-32
A	HILFIKER R (EDITOR) ED - HILFIKER R: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 1 January 2006 (2006-01-01), 20060101, PAGE(S) 1 - 19, XP002528052, ISBN: 978-3-527-31146-0 chapters 1 and 1.4.2 ----- -/--	1-32

☒ 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

18 July 2023

Date of mailing of the international search report

28/07/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2023/021986

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MINO R CAIRA 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, XP008166276, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 [retrieved on 1999-02-26] paragraph bridging pages 165-166; chapter 3.1 -----	1-32
A	EVAN A THACKABERRY: "Non-clinical toxicological considerations for pharmaceutical salt selection", EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY, vol. 8, no. 11, 6 September 2012 (2012-09-06), pages 1419-1433, XP055497267, GB ISSN: 1742-5255, DOI: 10.1517/17425255.2012.717614 chapter 1, 1st paragraph -----	1-32

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/021986

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020086616 A1	30-04-2020	AU 2019364336 A1	27-05-2021
		BR 112021007679 A2	27-07-2021
		CA 3117200 A1	30-04-2020
		CL 2021000989 A1	29-10-2021
		CN 113490664 A	08-10-2021
		EP 3870579 A1	01-09-2021
		IL 282487 A	30-06-2021
		JP 2022505987 A	14-01-2022
		KR 20210095634 A	02-08-2021
		SG 11202104017V A	28-05-2021
		US 2020354338 A1	12-11-2020
		US 2022235035 A1	28-07-2022
		US 2023021554 A1	26-01-2023
		WO 2020086616 A1	30-04-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	

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

8 0 , サウス・サンフランシスコ , イースト・グランド・アベニュー 2 8 0

(72)発明者 レマーチュク , トラビス
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 , サウス・サンフランシスコ , イースト・グランド・
アベニュー 2 8 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA03 BC60 GA07 GA08 GA15 HA01 MA01 MA04 MA52
NA14 ZA66 ZA68 ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15 ZC20