

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-533340

(P2022-533340A)

(43)公表日 令和4年7月22日(2022.7.22)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A 4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437(2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全86頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-567913(P2021-567913)	(71)出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86)(22)出願日	令和2年5月13日(2020.5.13)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5
(85)翻訳文提出日	令和3年12月22日(2021.12.22)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/090060	(74)代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87)国際公開番号	WO2020/228746	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87)国際公開日	令和2年11月19日(2020.11.19)	(74)代理人	100110663 弁理士 杉山 共永
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/086582	(72)発明者	ワン, シャオヤン 中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハ イ , ブドン ディストリクト ジャンジ
(32)優先日	令和1年5月13日(2019.5.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3

(57)【要約】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸、特に形態A、およびN - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の結晶形態が提供される。このような結晶形態を調製する方法も提供される。さらに、前記N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸形態Aまたは前記N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶と、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。医薬組成物は、特に肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群(I B S)、炎症性腸疾患(I B D)、自己免疫障害、代謝疾患、線維症疾患を処置および/または予防するための医薬品として使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

0.15406 nmの波長を有するCu-Kアルファ線により20～30 の範囲の温度で測定した場合に、 $(5.0 \pm 0.2)^\circ$ および $(22.1 \pm 0.2)^\circ$ の2シータ角の反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態Aの結晶形態。

【請求項 2】

0.15406 nmの波長を有するCu-Kアルファ線により20～30 の範囲の温度で測定した場合に、 $(8.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.6 \pm 0.2)^\circ$ および $(24.5 \pm 0.2)^\circ$ の2シータ角の追加の反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、請求項1に記載の結晶形態。

10

【請求項 3】

0.15406 nmの波長を有するCu-Kアルファ線により20～30 の範囲の温度で測定した場合に、 $(8.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(22.8 \pm 0.2)^\circ$ および $(24.5 \pm 0.2)^\circ$ の2シータ角の追加の反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、請求項1に記載の結晶形態。

【請求項 4】

0.15406 nmの波長を有するCu-Kアルファ線により20～30 の範囲の温度で測定した場合に、 $(9.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(11.4 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(13.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(18.5 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(25.9 \pm 0.2)^\circ$ および $(26.7 \pm 0.2)^\circ$ の2シータ角の追加の反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、請求項1から3のいずれか一項に記載の結晶形態。

20

【請求項 5】

10 K/分の加熱速度で測定した場合に、 (175.2 ± 0.5) のピーク温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱量測定曲線を有することを特徴とする、請求項1から4のいずれか一項に記載の結晶形態。

30

【請求項 6】

10 K/分の速度で30 から180 まで加熱した場合に、前記結晶形態の重量に対して、0.01重量%以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することを特徴とする、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】

10～100%の範囲の相対湿度および (25 ± 1) の温度で重量分析水分吸着により測定した場合に、前記結晶形態の重量に対して、0.2重量%以下の質量変化を示すことを特徴とする、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】

フマル酸とのN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの塩または共結晶。

40

【請求項 9】

N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドのフマル酸に対するモル比が1.8～2.2:1である、請求項8に記載の共結晶。

【請求項 10】

N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3

50

- カルボキサミドのフマル酸に対するモル比が 1.9 ~ 2.1 : 1 である、請求項 8 に記載の共結晶。

【請求項 1 1】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドのフマル酸に対するモル比が 1.95 ~ 2.05 : 1 である、請求項 8 に記載の共結晶。

【請求項 1 2】

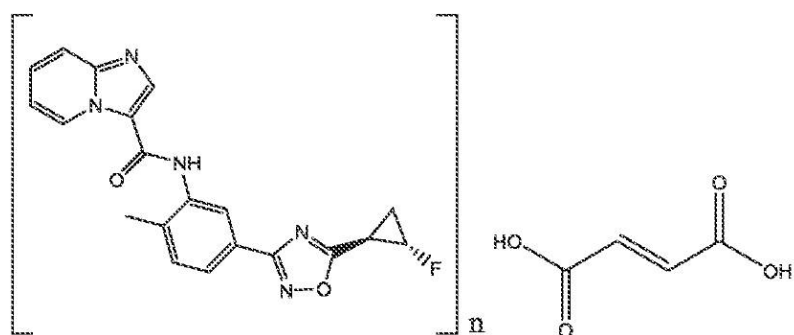
N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドのフマル酸に対するモル比が 2 : 1 である、請求項 8 に記載の共結晶。

10

【請求項 1 3】

式 B

【化 1】



20

(式中、n は 1.8 ~ 2.2 ; 1.9 ~ 2.1 ; 1.95 ~ 2.05 から選択される範囲にあるか、または 2.0 である)

による化学構造を有することを特徴とする、請求項 8 に記載の共結晶。

【請求項 1 4】

0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(12.3 ± 0.2) ° および (27.3 ± 0.2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とする、請求項 8 から 1 3 のいずれか一項に記載の共結晶。

30

【請求項 1 5】

0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(14.9 ± 0.2) °、(16.5 ± 0.2) °、(21.2 ± 0.2) ° および (25.4 ± 0.2) ° の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とする、請求項 1 4 に記載の共結晶。

【請求項 1 6】

0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(4.9 ± 0.2) °、(10.0 ± 0.2) °、(11.5 ± 0.2) °、(15.6 ± 0.2) °、(18.6 ± 0.2) °、(20.1 ± 0.2) °、(22.6 ± 0.2) °、(22.8 ± 0.2) ° および (26.5 ± 0.2) ° の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とする、請求項 1 4 または請求項 1 5 に記載の共結晶。

40

【請求項 1 7】

10 K / 分の加熱速度で測定した場合に、(227 ± 1) の開始温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を有することを特徴とする、請求項 8 から 1 6 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 1 8】

50

10 K / 分の加熱速度で測定した場合に、 (229 ± 1) のピーク温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を有することを特徴とする、請求項 8 から 16 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 19】

10 / 分の速度で 30 から 200 まで加熱した場合に、前記共結晶の重量に対して、2.5 重量% 以下の質量損失を示す熱重量分析 (TGA) 曲線を有することを特徴とする、請求項 8 から 18 のいずれか一項に記載の共結晶。

【請求項 20】

10 ~ 100 % の範囲の相対湿度および (25 ± 1) の温度で重量分析水分吸着により測定した場合に、前記共結晶の重量に対して、0.2 重量% 以下の質量変化を示すことを特徴とする、請求項 8 から 19 のいずれか一項に記載の共結晶。

10

【請求項 21】

請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の結晶形態と、組成物の重量に対して、最大で 20 重量%、10 重量%、5 重量%、2 重量% または 1 重量% の N - (5 - (5 - (1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の他の固体状態形態とを含む組成物。

【請求項 22】

前記結晶形態が請求項 8 から 9 のいずれか一項に記載の共結晶であり、N - (5 - (5 - (1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの前記他の固体状態形態が、0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、 (13.2 ± 0.2) ° および (19.7 ± 0.2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (PXRD) を有することを特徴とする形態 A である、請求項 21 に記載の組成物。

20

【請求項 23】

N - (5 - (5 - (1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの前記他の固体状態形態が、0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、 (12.8 ± 0.2) ° および (13.6 ± 0.2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする形態 HA である、請求項 21 に記載の組成物。

30

【請求項 24】

N - (5 - (5 - (1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの前記他の物理形態が、0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、 (6.7 ± 0.2) ° および (18.0 ± 0.2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする形態 HB である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 25】

医薬組成物を調製するための、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 21 から 24 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

40

【請求項 26】

請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 21 から 24 のいずれか一項に記載の組成物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 27】

経口固体剤形である、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

医薬品として使用するための、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の結晶形態、また

50

は請求項 2 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 2 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（P A H）、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群（I B S）、炎症性腸疾患（I B D）、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I 型糖尿病または I I 型糖尿病の処置および / または予防に使用するための、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の結晶形態、または請求項 2 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 2 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 0】

蕁麻疹の処置および / または予防に使用するための、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の結晶形態、または請求項 2 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 2 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 6 から 9 のいずれか一項に記載の組成物を調製する方法であって、

(i) 固体形態の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを準備するステップと ;

20

(i i) ステップ (i) で準備された N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを、高温で、機械的攪拌下、溶媒に溶解するステップと ;

(i i i) (i i) からの溶液を機械攪拌下で室温に冷却するステップと ;

(i v) ステップ (i i i) で得られた結晶の少なくとも一部を母液から分離するステップと ;

(v) 場合により、ステップ (i v) で得られた単離結晶を洗浄するステップと ;

(v i) ステップ (i i i) または (i v) で得られた結晶を乾燥させるステップとを含む方法。

30

【請求項 3 2】

請求項 8 から 2 0 のいずれか一項に記載の共結晶または請求項 1 8 から 2 1 のいずれか一項に記載の組成物を調製する方法であって、

(a) N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドおよびフマル酸の粉末混合物を溶媒中でスラリー化するステップと ;

(b) (a) で準備された懸濁液を攪拌下で加熱するステップと ;

(c) (b) の懸濁液を攪拌下で室温に冷却するステップと ;

(d) (b) または (c) で得られた結晶の少なくとも一部を母液から分離するステップと ;

40

(e) (d) で得られた単離結晶を洗浄するステップと ;

(f) 場合により、ステップ (d) または (e) のいずれか 1 つで得られた結晶を乾燥させるステップと

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピ

50

リジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態に関する。本発明はさらに、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を調製する方法に関する。さらに、本発明は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの前記結晶形態と、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、特に肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群 (I B S)、炎症性腸疾患 (I B D)、自己免疫障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚科学的疾患、肺動脈性肺高血圧症 (P A H) および原発性肺高血圧症 (P P H) を処置するための医薬品として使用することができる。特に、本発明の医薬組成物は、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症 (P A H)、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群 (I B S)、炎症性腸疾患 (I B D)、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I型糖尿病またはII型糖尿病を処置および/または予防するための医薬品として使用することができる。

10

【背景技術】

【0002】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは、肥満細胞の枯渇に有用な、c - k i t キナーゼの選択的阻害剤であり、よって、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症 (P A H)、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群 (I B S)、炎症性腸疾患 (I B D)、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I型糖尿病またはII型糖尿病を含む肥満細胞関連疾患を処置するのに有用である。

20

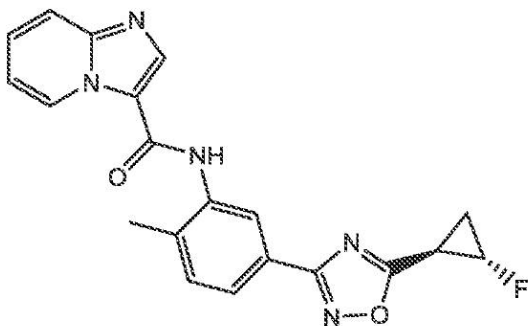
【0003】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは、式 (A) :

30

【0004】

【化1】



式(A)

40

に示される化学構造によって表され得る。

【0005】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは、遊離形態化合物として国際公開第 2 0 1 3 / 0 3 3 0 7 0 号パンフレットに開示されている。

【0006】

50

国際公開第2013/033070号パンフレットは、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドのいくつかの酸付加塩、例えば臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、トルエンシルホン酸、スルホサリチル酸、ベンゼンシルホン酸、メタンシルホン酸、エタンシルホン酸、ナフタレンシルホン酸(2-ナフタレンシルホン酸など)、またはヘキサン酸による塩を一般的に開示しているが、フマル酸塩は具体的には開示されていない。

10

【0007】

共結晶は、塩と異なり、その構成成分が中性状態であり、非イオンの相互作用するので、塩と構造的に容易に識別可能である。さらに、共結晶は、結晶格子中の分子の異なる配置またはコンフォメーションを有する単一構成成分結晶形態のみを含むものとして定義される多形とは構造的に異なる。その代わりに、共結晶は、共に結晶格子中に2つ以上の構成成分を含有し、これらの構成成分間の相互作用が非イオンの点で、溶媒和物および水和物により構造的に類似している。物理的・化学的観点から、共結晶は、第2の構成成分である共結晶形成剤が不揮発性である、溶媒和物および水和物の特別なケースとみなされ得る(“Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals”, Guidance for Industry, FDA, Revision 1, August 2016も参照されたい)。

20

【0008】

医薬品有効成分(API)の異なる固体状態形態は、しばしば、それだけに限らないが、異なる溶解速度、溶解度、化学的安定性、物理的安定性、吸湿性、融点、形態学、流動性、嵩密度および圧縮性などの物理的特性および化学的特性を有する。多形、擬多形(pseudopolymorph)(水和物および溶媒和物)および塩などの、APIの従来の固体状態形態とは別に、医薬共結晶は、プロセスまたは臨床的必要性に応じてAPIの物理化学的特性をカスタマイズするためのさらなる機会をもたらす。例えば、これらを、製剤のバイオアベイラビリティおよび安定性を増強し、製剤製造中のAPIの加工性を増強するように適合させることができる。

30

【0009】

原薬が環境から水を吸収する傾向は、製剤の医薬挙動および品質に悪影響を及ぼすおそれがある。例えば、水吸収は、化学分解(例えば、加水分解を介した)をもたらし、物理形態の変化(例えば、水和物形成を介した)を誘因し、溶解挙動の変化をもたらし、流動性、充填性(compactability)、打錠および圧縮挙動などの粉末特性に影響を及ぼすおそれがある。

【0010】

さらに、準安定性多形の突然の出現または消失が、プロセス開発において問題を生じるおそれがある。同様に、固体状態変換が剤形で起こると、深刻な医薬結果が生じる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

よって、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを含む安全で有効な製剤の信頼できる製造を可能にする物理化学的特性を有する、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの固体状態形態を提供することが必要である。N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドのフマル酸塩または共結晶を提供することも本発明の目的である。

40

【課題を解決するための手段】

50

【0012】

本発明は、以下で「形態 A」とも呼ばれる、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を提供することによって、上記の課題の 1 つまたは複数を解決する。本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの「形態 A」は、経口固体剤形での使用を意図した原薬にとって好ましい物理化学的特性を有する。前記特性には、化学的安定性、物理的安定性、吸湿性、溶解度、溶解、形態学、結晶化度、流動性、充填性および水和性が含まれる。

10

【0013】

特に、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態 A は、過酷な温度および / または湿度ストレス条件にさらされた場合、あるいは様々な溶媒中で長期間スラリー化された場合でさえ、その結晶構造を保つ。化合物の熱力学的に安定な形態の使用は、安定な形態を使用すると、原薬の製造プロセスおよび貯蔵中に起こり得る多形変換を排除することができるので、高く評価される。これにより、製剤の信頼できるバイオアベイラビリティ、したがって、一貫した有効性が保証される。

20

【0014】

本発明はまた、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの医薬共結晶を提供し、特に、本発明は、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの医薬共結晶を提供する。

【0015】

略語

P X R D	粉末 X 線ディフラクトグラム
D S C	示差走査熱量測定
T G A	熱重量分析
N M R	核磁気共鳴
R T	室温
R H	相対湿度
A P I	医薬品有効成分

30

【0016】

定義

本明細書で使用される「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A」または「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A」という用語は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を指す。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A は、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(5 . 0 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 2 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とし得る。

40

50

【0017】

本明細書で使用される「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 HA」または「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 HA」という用語は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を指す。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A は、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(6 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とし得る。

10

【0018】

本明細書で使用される「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 HB」または「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 HB」という用語は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を指す。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A は、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(6 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とし得る。

20

【0019】

本明細書で使用される「共結晶」という用語は、個々の分子および / またはイオン性化合物の少なくとも 2 つが室温で固体である、非イオン結合および非共有結合によって会合した同じ結晶格子中の 2 つ以上の異なる分子および / またはイオン性化合物で構成される結晶性材料を指す。

30

【0020】

本明細書で互換的に使用される「フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド共結晶」または「フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶」または「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶」という用語は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドとフマル酸との間の相互作用が非イオン性で非共有結合性の性質のものである、同じ結晶格子中に、医薬品有効成分としての N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドと、共結晶形成剤としてのフマル酸とを含む結晶性化合物を指す。

40

【0021】

50

本明細書で使用される「N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A」という用語は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を指す。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A は、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(1 3 . 2 ± 0 . 2) ° および (1 9 . 7 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とし得る。 10

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される場合、「室温」という用語は、2 0 ~ 3 0 の範囲の温度を指す。

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用される場合、「2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した」という用語は、標準条件下での測定を指す。典型的には、標準条件は、2 0 ~ 3 0 の範囲の温度、すなわち室温を意味する。標準条件は、約 2 2 の温度を意味し得る。典型的には、標準条件は、2 0 ~ 5 0 % 相対湿度下での測定をさらに意味し得る。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用される粉末 X 線回折に関する「反射」という用語は、長距離位置秩序で規則正しい繰り返しパターンで分布している、固体材料中の原子の平行平面によって散乱される X 線からの強め合う干渉によって、一定の回折角 (ブラッグ角) で引き起こされる、X 線ディフラクトグラム中のピークを意味する。このような固体材料は結晶性材料として分類され、非晶質材料は、長距離秩序を欠き、短距離秩序のみを示し、よって、広範な散乱をもたらす固体材料として定義される。文献によると、長距離秩序は例えばおよそ 1 0 0 ~ 1 0 0 0 個の原子にわたるが、短距離秩序は数原子のみにわたる (“ Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials ” by Vitalij K. Pecharsky and Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, page 3 参照) 。 20

【 0 0 2 5 】

粉末 X 線回折に関する「本質的に同じ」という用語は、反射位置の変動性および反射の相対強度が考慮されるべきであることを意味する。例えば、2 シータ値の典型的な精度は、± 0 . 2 ° 2 シータの範囲、好ましくは ± 0 . 1 ° 2 シータの範囲にある。よって、例えば、通常 3 . 6 ° 2 シータに現れる反射は、標準条件下、ほとんどの X 線回折計で 3 . 4 ° ~ 3 . 8 ° 2 シータの間、好ましくは 3 . 5 ~ 3 . 7 ° 2 シータの間に現れ得る。さらに、当業者であれば、相対反射強度が、装置間変動性、ならびに結晶化度の程度、好ましい配向、試料調製および当業者に知られているその他の因子による変動を示し、質測度のみとしてみなされるべきであることを理解するだろう。 30

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される「固体形態」または「固体状態形態」という用語は、化合物の任意の結晶相および / または非晶質相を指す。結晶相は、化合物およびその多形の無水 / 非溶媒和形態、化合物およびその多形の水和物および溶媒和物、化合物の塩および共結晶ならびにこれらの任意の混合物を含む。 40

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、結晶性でない化合物の固体形態を指す。非晶質化合物は、長距離秩序を有さず、反射で決定的な X 線回折パターンを示さない。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される場合、「多形」という用語は、同じ化学組成を有するが、結晶を形成する分子、原子および / またはイオンの空間配置が異なる結晶形態を指す。 50

【0029】

本明細書で使用される「無水」または「無水物」という用語は、水が結晶構造に組み込まれておらず、結晶構造によって受容もされていない結晶性固体を指す。無水形態は残留水を依然として含有してもよいが、これは結晶構造の一部ではなく、結晶の表面に吸着されているか、または結晶の不規則領域に吸収されていてもよい。典型的には、無水形態は、結晶形態の重量に対して、2.0重量%以下、好ましくは1.0重量%以下しか含有しない。含水量は、カール-フィッシャークーロメトリーおよび/または熱重量分析(TGA)によって、例えば10 /分の加熱速度で、25~180、190 または200 の範囲での質量損失を決定することによって決定することができる。

【0030】

本明細書で使用される「水和物」という用語は、水が結晶構造に組み込まれているか、または結晶構造によって受容されている、例えば結晶構造の一部であるか、または結晶に捕捉されている(水包含)、結晶性固体を指す。それによって、水は化学量論量または非化学量論量で存在し得る。水が化学量論量で存在する場合、水和物は、ギリシャ数字接頭辞を付加することによって言及され得る。例えば、水和物は、水/化合物化学量論に応じて、半水和物または一水和物と呼ばれ得る。含水量は、例えばカール-フィッシャークーロメトリーによって測定することができる。

10

【0031】

本明細書で使用される「脱水する」または「脱水」という用語は、ホスト分子の結晶構造からの水の少なくとも部分的な除去を記載するものである。

20

【0032】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、1種または複数の有機溶媒が結晶構造に組み込まれているか、または結晶構造によって受容されている、例えば結晶構造の一部であるか、または結晶に捕捉されている(水包含)、結晶性固体を指す。それによって、1種または複数の有機溶媒は化学量論量または非化学量論量で存在し得る。1種または複数の有機溶媒が化学量論量で存在する場合、溶媒和物は、ギリシャ数字接頭辞を付加することによって言及され得る。例えば、溶媒和物は、溶媒(複数可)/化合物化学量論に応じて、半溶媒和物または一溶媒和物と呼ばれ得る。溶媒含有量は、例えば、GC、NMR、SXR Dおよび/またはTGA/MSによって測定することができる。

【0033】

本明細書で使用される「非溶媒和」という用語は、結晶性固体について言及する場合、有機溶媒が結晶構造に組み込まれておらず、結晶構造によって受容もされていないことを示す。非溶媒和形態は残留有機溶媒を依然として含有してもよいが、これは結晶構造の一部ではなく、結晶の表面に吸着されているか、または結晶の不規則領域に吸収されていてもよい。典型的には、非溶媒和形態は、結晶形態の重量に対して、2.0重量%以下、好ましくは1.0重量%以下、最も好ましくは0.5重量%以下の有機溶媒しか含有しない。有機溶媒含有量は、熱重量分析(TGA)によって、例えば10 /分の加熱速度で25~180、190 または200 の範囲での質量損失を決定することによって、または¹H-NMRによって決定することができる。

30

【0034】

本明細書で使用される「等構造(isostructural)溶媒和物」という用語は、単位胞寸法の小さな歪みのみを有する同じ空間群および同じ型のホスト分子の分子ネットワークを有する溶媒和物を指す。本明細書で定義される等構造溶媒和物は、ゲスト分子(複数可)として存在する有機溶媒(複数可)の種類が異なる。

40

【0035】

本明細書で使用される「脱溶媒和する」または「脱溶媒和」という用語は、ホスト分子の結晶構造からの有機溶媒の少なくとも部分的な除去を記載するものである。

【0036】

N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3

50

- カルボキサミド形態 A は、本明細書において、図「に示される」粉末 X 線ディフラクトグラムを特徴とするものとして言及され得る。当業者であれば、機器の種類、応答の変動、ならびに試料方向性、試料濃度、試料純度、試料経緯および試料調製の変動などの因子が、例えば正確な反射またはピーク位置および強度に関連する変動をもたらし得ることを理解する。しかしながら、本明細書の図のグラフィカルデータと未知の物理的形態について生成されたグラフィカルデータの比較、および 2 セットのグラフィカルデータが同じ結晶形態に関連することの確認は、十分に当業者の知識の範囲内である。

【 0 0 3 7 】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3

10

- カルボキサミド形態 H A は、本明細書において、図「に示される」粉末 X 線ディフラクトグラムを特徴とするものとして言及され得る。当業者であれば、機器の種類、応答の変動、ならびに試料方向性、試料濃度、試料純度、試料経緯および試料調製の変動などの因子が、例えば正確な反射またはピーク位置および強度に関連する変動をもたらし得ることを理解する。しかしながら、本明細書の図のグラフィカルデータと未知の物理的形態について生成されたグラフィカルデータの比較、および 2 セットのグラフィカルデータが同じ結晶形態に関連することの確認は、十分に当業者の知識の範囲内である。

【 0 0 3 8 】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3

20

- カルボキサミド形態 H B は、本明細書において、図「に示される」粉末 X 線ディフラクトグラムを特徴とするものとして言及され得る。当業者であれば、機器の種類、応答の変動、ならびに試料方向性、試料濃度、試料純度、試料経緯および試料調製の変動などの因子が、例えば正確な反射またはピーク位置および強度に関連する変動をもたらし得ることを理解する。しかしながら、本明細書の図のグラフィカルデータと未知の物理的形態について生成されたグラフィカルデータの比較、および 2 セットのグラフィカルデータが同じ結晶形態に関連することの確認は、十分に当業者の知識の範囲内である。

【 0 0 3 9 】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3

30

- カルボキサミドフマル酸共結晶は、本明細書において、図「に示される」粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を特徴とするものとして言及され得る。当業者であれば、機器の種類、応答の変動、ならびに試料方向性、試料濃度、試料純度、試料経緯および試料調製の変動などの因子が、例えば正確な反射またはピーク位置および強度に関連する変動をもたらし得ることを理解する。しかしながら、本明細書の図のグラフィカルデータと未知の物理的形態について生成されたグラフィカルデータの比較、および 2 セットのグラフィカルデータが同じ結晶形態に関連することの確認は、十分に当業者の知識の範囲内である。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される場合、「母液」という用語は、溶液からの固体の結晶化後に残っている溶液を指す。

40

【 0 0 4 1 】

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A または共結晶に関して本明細書で使用される「所定量」は、所望の投与強度の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを有する医薬組成物の調製に使用される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボ

50

キサミド形態 A または共結晶の初期量を指す。

【0042】

本明細書で使用される場合、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A と合わせた「有効量」という用語は、所望の治療効果または予防効果をもたらす N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A または共結晶の量を包含する。

【0043】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、値の統計学的に意味のある範囲内を意味する。このような範囲は、指定される値または範囲の一桁以内、典型的には 10 % 以内、より典型的には 5 % 以内、さらにより典型的には 1 % 以内、最も典型的には 0 . 1 % 以内であり得る。時々、このような範囲は、所与の値または範囲の測定および / または決定に使用される標準的な方法に特有の実験誤差内にあり得る。

【0044】

本明細書で使用される場合、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A を含む組成物に関連する「任意の他の固体状態形態を本質的に含まない」という用語は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が、組成物の重量に対して、最大で 20 重量 %、好ましくは最大で 10 重量 %、より好ましくは最大で 5 重量 %、4 重量 %、3 重量 %、2 重量 % または 1 重量 % の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の他の固体状態形態である形態 HA または形態 HB を含有することを意味する。

【0045】

本明細書で使用される「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、所与の用量で有意な薬理学的活性を示さず、医薬品有効成分に加えて医薬組成物に添加される物質を指す。賦形剤は、とりわけ、ビヒクル、希釈剤、離型剤、崩壊剤、溶解修飾剤、吸収促進剤、安定剤または製造助剤などの機能を担い得る。賦形剤には、充填剤（希釈剤）、結合剤、崩壊剤、潤滑剤および滑剤が含まれ得る。

【0046】

本明細書で使用される「充填剤」または「希釈剤」という用語は、送達前に医薬品有効成分を希釈するために使用される物質を指す。希釈剤および充填剤は、安定剤としても働くことができる。

【0047】

本明細書で使用される場合、「結合剤」という用語は、医薬品有効成分と薬学的に許容される賦形剤を結合して密着した離散的な部分を維持する物質を指す。

【0048】

本明細書で使用される「崩壊剤 (disintegrant) 」または「崩壊剤 (disintegrating agent) 」という用語は、固体医薬組成物に添加すると、投与後のその解体または崩壊を促進し、その迅速な溶解を可能にするために可能な限り効率的に医薬品有効成分の放出を可能にする物質を指す。

【0049】

本明細書で使用される「潤滑剤」という用語は、打錠またはカプセル化プロセス中に圧密化粉末塊が装置に貼りつくのを防ぐために粉末ブレンドに添加される物質を指す。これらは、型から錠剤を取り出すのを助け、粉末流を改善することができる。

【0050】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「滑剤」という用語は、錠剤圧縮中の流動特性を改善し、固結防止効果をもたらすために、錠剤およびカプセル製剤に使用される物質を指す。

【0051】

本明細書で使用される「光安定剤」という用語は、光曝露時の医薬品有効成分の光劣化または光分解を防止または低減する物質を指す。換言すれば、光安定剤は、光劣化生成物の形成を防止または低減するように機能する。典型的には、光安定剤は、ある波長範囲内の光への分子の曝露を遮断または低減することによって、光感受性医薬品有効成分の光劣化を防止または低減する。

【0052】

本明細書で使用される場合、光安定剤と合わせた「有効量」という用語は、生成される光劣化生成物の量が特定の光条件下で所望の最大レベルに限定されるように、医薬品有効成分の光劣化を防止または低減するのに十分な光安定剤の量を包含する。

10

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの形態Aの代表的な粉末X線ディフラクトグラム(PXRD)曲線を示す図である。x軸は散乱角($^{\circ}2\theta$)を示し、y軸は散乱したX線ビームの強度(検出された光子のカウント)を示す。

【図2】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの形態Aの代表的な示差走査熱量測定(DSC)曲線を示す図である。x軸は温度(摂氏度($^{\circ}C$))を示し、y軸は吸熱ピークを上向きにした熱流量(ワット/グラム(W/g))を示す。

20

【図3】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの形態Aの代表的な熱重量分析(TGA)曲線を示す図である。x軸は温度(摂氏度($^{\circ}C$))を示し、y軸は試料の質量(損失)(重量パーセント(重量%))を示す。

【図4】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの形態HAの代表的な粉末X線ディフラクトグラム(PXRD)曲線を示す図である。x軸は散乱角($^{\circ}2\theta$)を示し、y軸は散乱したX線ビームの強度(検出された光子のカウント)を示す。

30

【図5】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの形態HAの代表的な示差走査熱量測定(DSC)曲線を示す図である。x軸は温度(摂氏度($^{\circ}C$))を示し、y軸は吸熱ピークを上向きにした熱流量(ワット/グラム(W/g))を示す。

【図6】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの形態HAの代表的な熱重量分析(TGA)曲線を示す図である。x軸は温度(摂氏度($^{\circ}C$))を示し、y軸は試料の質量(損失)(重量パーセント(重量%))を示す。

40

【図7】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの形態HBの代表的な粉末X線ディフラクトグラム(PXRD)曲線を示す図である。x軸は散乱角($^{\circ}2\theta$)を示し、y軸は散乱したX線ビームの強度(検出された光子のカウント)を示す。

【図8】本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル

50

) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 H B の代表的な示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を示す図である。x 軸は温度 (摂氏度 ()) を示し、y 軸は吸熱ピークを上向きにした熱流量 (ワット / グラム (W / g)) を示す。

【図 9】本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 H B の代表的な熱重量分析 (T G A) 曲線を示す図である。x 軸は温度 (摂氏度 ()) を示し、y 軸は試料の質量 (損失) (重量パーセント (重量 %)) を示す。

【図 10】本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の代表的な粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を示す図である。x 軸は散乱角 (° 2 シータ) を示し、y 軸は散乱した X 線ビームの強度 (検出された光子のカウント) を示す。

【図 11】本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の代表的な示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を示す図である。x 軸は温度 (摂氏度 ()) を示し、y 軸は熱流量 (ワット / グラム (W / g)) を示す。

【図 12】本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の代表的な熱重量分析 (T G A) 曲線を示す図である。x 軸は温度 (摂氏度 ()) を示し、y 軸は試料の質量 (損失) (重量パーセント (重量 %)) を示す。

【図 13】d 6 - D M S O 中で得られた N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の N M R を示す図である。

【図 14】N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の N M R を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0054】

結晶形態

本発明は、医薬品有効成分としての N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態、特に N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態 A ならびに N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの 2 つの水和物形態；形態 H A および形態 H B を提供する。

【0055】

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A は、温度ストレスに対して物理的に安定であり、例えば約 175 で融解し始めるまで、D S C 実験で熱イベントを示さない (図 2)。さらに、本発明の形態 A で実施された T G A 実験は、融解まで有意な質量損失を明らかにせず (図 3)、無水および非溶媒和固体状態形態の存在を示す。さらに、本発明の N - (5 - (5

10

20

30

40

50

- ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A は、有利な溶解挙動、例えば光劣化に対する良好な化学的安定性を示し、良好な流動性、高い嵩密度および良好な圧縮性などの優れた粉末特性を特徴とする。概して、これらの好ましい属性が、堅牢な製剤化を可能にし、製剤の全貯蔵寿命中の本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A を含有する製剤の信頼できる安全性および有効性プロファイルを保証する。

【 0 0 5 6 】

10

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A は、結晶性固体を特徴付けるための製薬業界の分野で周知の分析方法によって特徴付けられ得る。このような方法には、それだけに限らないが、粉末および単一 X 線回折、フーリエ変換およびラマン分光法、DSC、TGA および GMS が含まれる。本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 HA は、上記分析方法のうちの 1 つによって、またはこれらのうちの 2 つ以上を組み合わせることによって特徴付けられ得る。

【 0 0 5 7 】

20

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 HA と N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 HB の両方が、温度ストレス下で複数の熱イベントを示す。例えば、DSC 実験で、形態 HA は、約 87 での融解、約 125 での融解、引き続いて再結晶、約 165 での融解、引き続いて再結晶、および約 175 の最終融点での再度の融解を示す。同様に、形態 HB の DSC 実験は、約 110 での融解、引き続いて再結晶、約 125 での融解、引き続いて再結晶、約 165 での融解、引き続いて再結晶、および約 175 の最終融点での再度の融解を示す。さらに、本発明の形態 HA で実施した TGA 実験は、融解までに約 5 % の質量損失を明らかにし、形態 HB は、融解までに約 4 . 5 % の質量損失を明らかにした。

30

【 0 0 5 8 】

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 HA および形態 HB は、結晶性固体を特徴付けるための製薬業界の分野で周知の分析方法によって特徴付けられ得る。このような方法には、それだけに限らないが、粉末および単一 X 線回折、フーリエ変換およびラマン分光法、DSC、TGA および GMS が含まれる。本発明の結晶形態 HA および HB は、上記分析方法のうちの 1 つによって、またはこれらのうちの 2 つ以上を組み合わせることによって特徴付けられ得る。

40

【 0 0 5 9 】

本発明の結晶形態は、以下の実施形態のうちのいずれか 1 つによって、または以下の実施形態のうちの 2 つ以上を組み合わせることによって特徴付けられ得る。

【 0 0 6 0 】

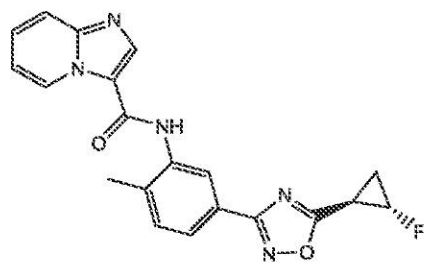
実施形態 1 : 本明細書で「形態 A」と呼ばれる、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態であって、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3

50

- カルボキサミドは式 A :

【 0 0 6 1 】

【 化 2 】



式 A

10

に示される化学構造によって表され得る、結晶形態。

【 0 0 6 2 】

実施形態 2 : 本明細書で「形態 H A」と呼ばれる、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 6 3 】

実施形態 3 : 本明細書で「形態 H B」と呼ばれる、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

20

【 0 0 6 4 】

実施形態 4 : 0 . 1 5 4 0 6 n m の波長を有する C u - K アルファ線により室温で測定した場合に、

(5 . 0 ± 0 . 2) ° および (2 2 . 1 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 7 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (1 7 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 1 ± 0 . 2) ° および (2 4 . 5 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (1 7 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 7 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (1 7 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 1 ± 0 . 2) °

° (2 2 . 8 ± 0 . 2) ° および (2 4 . 5 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° および (9 . 8 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (9 . 8 ± 0 . 2) ° および (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (9 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° および (1 1 . 4 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (9 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 4 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 2 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (9 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 2 ± 0 . 2) ° および (1 5 . 2 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (9 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 2 ± 0 . 2) °

° および (1 7 . 1 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (9 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 2 ± 0 . 2) °

° 、 (1 7 . 1 ± 0 . 2) ° および (1 7 . 4 ± 0 . 2) ° ; または

(5 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (9 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 2 ± 0 . 2) °

° 、 (1 7 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 7 . 4 ± 0 . 2) ° および (1 7 . 6 ± 0 . 2) ° ; または

30

40

50

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)° および (18.5 ± 0.2)° ; または

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)°、(18.5 ± 0.2)° および (19.7 ± 0.2)° ; または

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)°、(18.5 ± 0.2)°、(19.7 ± 0.2)° および (20.3 ± 0.2)° ; または

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)°、(18.5 ± 0.2)°、(19.7 ± 0.2)°、(20.3 ± 0.2)° および (22.1 ± 0.2)° ; または

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)°、(18.5 ± 0.2)°、(19.7 ± 0.2)°、(20.3 ± 0.2)°、(22.1 ± 0.2)° および (22.8 ± 0.2)° ; または

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)°、(18.5 ± 0.2)°、(19.7 ± 0.2)°、(20.3 ± 0.2)°、(22.1 ± 0.2)°、(22.8 ± 0.2)° および (24.5 ± 0.2)° ; または

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)°、(18.5 ± 0.2)°、(19.7 ± 0.2)°、(20.3 ± 0.2)°、(22.1 ± 0.2)°、(22.8 ± 0.2)°、(24.5 ± 0.2)° および (25.9 ± 0.2)° ; または

(5.0 ± 0.2)°、(8.8 ± 0.2)°、(9.8 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(11.4 ± 0.2)°、(13.2 ± 0.2)°、(15.2 ± 0.2)°、(17.1 ± 0.2)°、(17.4 ± 0.2)°、(17.6 ± 0.2)°、(18.5 ± 0.2)°、(19.7 ± 0.2)°、(20.3 ± 0.2)°、(22.1 ± 0.2)°、(22.8 ± 0.2)°、(24.5 ± 0.2)°、(25.9 ± 0.2)° および (26.7 ± 0.2)°

の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - ($5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - \text{フルオロシクロプロピル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル}) - 2 - \text{メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0065】

実施形態 5 : 0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により $20 \sim 30$ の範囲の温度で測定した場合に、(5.0 ± 0.2)° および (22.1 ± 0.2)° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - ($5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - \text{フルオロシクロプロピル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル}) - 2 - \text{メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

実施形態 6 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、 $(8 . 8 \pm 0 . 2) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 2) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 6 \pm 0 . 2) ^{\circ}$ および $(2 4 . 5 \pm 0 . 2) ^{\circ}$ の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、実施形態 5 の結晶形態。

【 0 0 6 7 】

実施形態 7 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、

$(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(2 2 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 6 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(2 2 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(2 4 . 5 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 6 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(2 2 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(2 2 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(2 4 . 5 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 7 . 6 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 6 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 8 . 5 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 6 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 8 . 5 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(1 9 . 7 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 6 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 8 . 5 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 9 . 7 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(2 0 . 3 \pm 0 . 1) ^{\circ}$; または
 $(5 . 0 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(8 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(9 . 8 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 0 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 1 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 3 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 5 . 2 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 1 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 4 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 7 . 6 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 8 . 5 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(1 9 . 7 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ 、 $(2 0 . 3 \pm 0 . 1) ^{\circ}$ および $(2 2 . 1$

± 0.1)° ; または

(5.0 ± 0.1)°、(8.8 ± 0.1)°、(9.8 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(11.4 ± 0.1)°、(13.2 ± 0.1)°、(15.2 ± 0.1)°、(17.1 ± 0.1)°、(17.4 ± 0.1)°、(17.6 ± 0.1)°、(18.5 ± 0.1)°、(19.7 ± 0.1)°、(20.3 ± 0.1)°、(22.1 ± 0.1)° および (22.8 ± 0.1)° ; または

(5.0 ± 0.1)°、(8.8 ± 0.1)°、(9.8 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(11.4 ± 0.1)°、(13.2 ± 0.1)°、(15.2 ± 0.1)°、(17.1 ± 0.1)°、(17.4 ± 0.1)°、(17.6 ± 0.1)°、(18.5 ± 0.1)°、(19.7 ± 0.1)°、(20.3 ± 0.1)°、(22.1 ± 0.1)°、(22.8 ± 0.1)° および (24.5 ± 0.1)° ; または

(5.0 ± 0.1)°、(8.8 ± 0.1)°、(9.8 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(11.4 ± 0.1)°、(13.2 ± 0.1)°、(15.2 ± 0.1)°、(17.1 ± 0.1)°、(17.4 ± 0.1)°、(17.6 ± 0.1)°、(18.5 ± 0.1)°、(19.7 ± 0.1)°、(20.3 ± 0.1)°、(22.1 ± 0.1)°、(22.8 ± 0.1)°、(24.5 ± 0.1)° および (25.9 ± 0.1)° ; または

(5.0 ± 0.1)°、(8.8 ± 0.1)°、(9.8 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(11.4 ± 0.1)°、(13.2 ± 0.1)°、(15.2 ± 0.1)°、(17.1 ± 0.1)°、(17.4 ± 0.1)°、(17.6 ± 0.1)°、(18.5 ± 0.1)°、(19.7 ± 0.1)°、(20.3 ± 0.1)°、(22.1 ± 0.1)°、(22.8 ± 0.1)°、(24.5 ± 0.1)°、(25.9 ± 0.1)° および (26.7 ± 0.1)°

の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0068】

実施形態 8 : 0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により $20 \sim 30$ の範囲の温度で測定した場合に、(5.0 ± 0.1)° および (22.1 ± 0.1)° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0069】

実施形態 9 : 0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により $20 \sim 30$ の範囲の温度で測定した場合に、(8.8 ± 0.1)°、(17.4 ± 0.1)°、(17.6 ± 0.1)° および (24.5 ± 0.1)° の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、実施形態 8 の結晶形態。

【0070】

実施形態 10 : 0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、本発明の図 1 に示されるのと本質的に同じ粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0071】

実施形態 11 : 無水であることを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0072】

10

20

30

40

50

実施形態 12 : 非溶媒和であることを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 7 3 】

実施形態 13 : 1 0 K / 分の加熱速度で測定した場合に、(1 7 5 . 0 ± 0 . 5) の開始温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱量測定曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 7 4 】

実施形態 14 : 1 0 K / 分の加熱速度で測定した場合に、(1 7 5 . 2 ± 0 . 5) のピーク温度を有する吸熱ピークを含む示差走査熱量測定曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 7 5 】

実施形態 15 : 1 0 K / 分の速度で室温から 1 8 0 まで加熱した場合に、結晶形態の重量に対して、0 . 0 1 重量%以下、好ましくは 0 . 0 0 7 重量%以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 7 6 】

実施形態 16 : 1 0 K / 分の速度で 3 0 から 1 8 0 まで加熱した場合に、結晶形態の重量に対して、0 . 0 1 重量%以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 7 7 】

実施形態 17 : 0 . 1 5 4 0 6 n m の波長を有する C u - K アルファ線により室温で測定した場合に、

(8 . 0 ± 0 . 2) ° および (3 2 . 6 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° および (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° および (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° ;

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° および (1 6 . 3 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 3 ± 0 . 2) °

° および (1 6 . 8 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 3 ± 0 . 2) °

° 、 (1 6 . 8 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 4 ± 0 . 2) ° ;

(6 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (8 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 3 ± 0 . 2) °

° 、 (1 6 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 4 ± 0 . 2) ° および (1 9 . 3 ± 0 . 2) ° ;

10

20

30

40

50

または

(6.4 ± 0.2)°、(8.0 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(12.8 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.3 ± 0.2)°、(16.8 ± 0.2)°、(18.4 ± 0.2)°、(19.3 ± 0.2)° および (19.9 ± 0.2)° ; または

(6.4 ± 0.2)°、(8.0 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(12.8 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.3 ± 0.2)°、(16.8 ± 0.2)°、(18.4 ± 0.2)°、(19.3 ± 0.2)°、(19.9 ± 0.2)° および (21.6 ± 0.2)° ; または

(6.4 ± 0.2)°、(8.0 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(12.8 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.3 ± 0.2)°、(16.8 ± 0.2)°、(18.4 ± 0.2)°、(19.3 ± 0.2)°、(19.9 ± 0.2)°、(21.6 ± 0.2)° および (25.9 ± 0.2)° ; または

(6.4 ± 0.2)°、(8.0 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(12.8 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.3 ± 0.2)°、(16.8 ± 0.2)°、(18.4 ± 0.2)°、(19.3 ± 0.2)°、(19.9 ± 0.2)°、(21.6 ± 0.2)°、(25.9 ± 0.2)° および (26.9 ± 0.2)° ; または

(6.4 ± 0.2)°、(8.0 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(12.8 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.3 ± 0.2)°、(16.8 ± 0.2)°、(18.4 ± 0.2)°、(19.3 ± 0.2)°、(19.9 ± 0.2)°、(21.6 ± 0.2)°、(25.9 ± 0.2)°、(26.9 ± 0.2)° および (32.6 ± 0.2)°。

の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0078】

実施形態 18 : 0 . 15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、(8.0 ± 0.2)° および (32.6 ± 0.2)° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0079】

実施形態 19 : 0 . 15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(12.8 ± 0.2)°、(21.6 ± 0.2)° および (25.9 ± 0.2)° の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、実施形態 18 の結晶形態。

【0080】

実施形態 20 : 0 . 15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、

(8.0 ± 0.1)° および (32.6 ± 0.1)° ; または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)° および (10.1 ± 0.1)° ; または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)° および (10.7 ± 0.1)° ; または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)° および (12.8 ± 0.1)° ; または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)° および (13.6 ± 0.1)° ;

40

50

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°および(16.3 ± 0.1)°；または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°および(16.8 ± 0.1)°；または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°、(16.8 ± 0.1)°および(18.4 ± 0.1)°；

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°、(16.8 ± 0.1)°、(18.4 ± 0.1)°および(19.3 ± 0.1)°；

または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°、(16.8 ± 0.1)°、(18.4 ± 0.1)°、(19.3 ± 0.1)°および

(19.9 ± 0.1)°；または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°、(16.8 ± 0.1)°、(18.4 ± 0.1)°、(19.3 ± 0.1)°、(19.9 ± 0.1)°および

(21.6 ± 0.1)°；または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°、(16.8 ± 0.1)°、(18.4 ± 0.1)°、(19.3 ± 0.1)°、(19.9 ± 0.1)°、(21.6 ± 0.1)°および

(25.9 ± 0.1)°；または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°、(16.8 ± 0.1)°、(18.4 ± 0.1)°、(19.3 ± 0.1)°、(19.9 ± 0.1)°、(21.6 ± 0.1)°、(25.9 ± 0.1)°および

(26.9 ± 0.1)°；または

(6.4 ± 0.1)°、(8.0 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(12.8 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.3 ± 0.1)°、(16.8 ± 0.1)°、(18.4 ± 0.1)°、(19.3 ± 0.1)°、(19.9 ± 0.1)°、(21.6 ± 0.1)°、(25.9 ± 0.1)°、(26.9 ± 0.1)°および(32.6 ± 0.1)°
の2シータ角の反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの結晶形態。

【0081】

実施形態21：0.15406nmの波長を有するCu-Kアルファ線により室温で測定した場合に、(8.0 ± 0.1)°および(32.6 ± 0.1)°の2シータ角の反射を含む粉末X線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの結晶形態。

【0082】

実施形態22：0.15406nmの波長を有するCu-Kアルファ線により20~30の範囲の温度で測定した場合に、(12.8 ± 0.1)°、(21.6 ± 0.1)°および(25.9 ± 0.1)°の2シータ角の追加の反射を含む粉末X線ディフラクトグラ

10

20

30

40

50

ムを有することを特徴とする、実施形態 2 1 の結晶形態。

【 0 0 8 3 】

実施形態 2 3 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、本発明の図 4 に示されるのと本質的に同じ粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 8 4 】

実施形態 2 4 : 1 0 K / 分の加熱速度で D S C により測定した場合に、図 5 に示されるのと本質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

10

【 0 0 8 5 】

実施形態 2 5 : 1 0 K / 分の速度で室温から 1 1 2 まで加熱した場合に、図 6 に示されるのと本質的に同じ熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 8 6 】

実施形態 2 6 : 1 0 K / 分の速度で室温から 1 1 2 まで加熱した場合に、結晶形態の重量に対して、5 . 5 重量%以下、好ましくは 5 . 3 重量%以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

20

【 0 0 8 7 】

実施形態 2 7 : 1 0 K / 分の速度で 3 0 から 1 1 2 まで加熱した場合に、結晶形態の重量に対して、5 . 5 重量%以下、好ましくは 5 . 3 重量%以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

30

【 0 0 8 8 】

実施形態 2 8 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、

(2 3 . 8 ± 0 . 2) ° および (2 9 . 7 ± 0 . 2) ° ; または

(2 3 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (2 3 . 8 ± 0 . 2) ° および (2 8 . 7 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° および (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° ; または (6 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 1 . 2 ± 0 . 2) ° ; または

40

(6 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 2 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° および (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° ; または

(6 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° および (1 9 . 1 ± 0 . 2) ° ; または

50

(6.7 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(11.2 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.5 ± 0.2)°、(18.0 ± 0.2)°、(19.1 ± 0.2)° および (20.2 ± 0.2)° ; または

(6.7 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(11.2 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.5 ± 0.2)°、(18.0 ± 0.2)°、(19.1 ± 0.2)°、(20.2 ± 0.2)° および (23.5 ± 0.2)°

; または

(6.7 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(11.2 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.5 ± 0.2)°、(18.0 ± 0.2)°、(19.1 ± 0.2)°、(20.2 ± 0.2)°、(23.5 ± 0.2)° およ

び (23.8 ± 0.2)° ; または

(6.7 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(11.2 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.5 ± 0.2)°、(18.0 ± 0.2)°、(19.1 ± 0.2)°、(20.2 ± 0.2)°、(23.5 ± 0.2)°、(23.8 ± 0.2)° および (25.0 ± 0.2)° ;

(6.7 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(11.2 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.5 ± 0.2)°、(18.0 ± 0.2)°、(19.1 ± 0.2)°、(20.2 ± 0.2)°、(23.5 ± 0.2)°、(23.8 ± 0.2)°、(25.0 ± 0.2)° および (26.4 ± 0.2)° ; または

(6.7 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(11.2 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.5 ± 0.2)°、(18.0 ± 0.2)°、(19.1 ± 0.2)°、(20.2 ± 0.2)°、(23.5 ± 0.2)°、(23.8 ± 0.2)°、(25.0 ± 0.2)°、(26.4 ± 0.2)° および (28.7 ± 0.2)° ; または

(6.7 ± 0.2)°、(10.1 ± 0.2)°、(10.7 ± 0.2)°、(11.2 ± 0.2)°、(13.6 ± 0.2)°、(16.5 ± 0.2)°、(18.0 ± 0.2)°、(19.1 ± 0.2)°、(20.2 ± 0.2)°、(23.5 ± 0.2)°、(23.8 ± 0.2)°、(25.0 ± 0.2)°、(26.4 ± 0.2)°、(28.7 ± 0.2)° および (29.7 ± 0.2)°

の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - ($5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - \text{フルオロシクロプロピル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル}) - 2 - \text{メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0089】
実施形態 29 : 0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、(23.8 ± 0.2)° および (29.7 ± 0.2)° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - ($5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - \text{フルオロシクロプロピル}) - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 3 - \text{イル}) - 2 - \text{メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【0090】
実施形態 30 : 0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により $20 \sim 30$ の範囲の温度で測定した場合に、(23.5 ± 0.2)°、(23.8 ± 0.2)° および (28.7 ± 0.2)° の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、実施形態 18 の結晶形態。

【0091】
実施形態 31 : 0.15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、

(23.8 ± 0.1)° および (29.7 ± 0.1)° ; または

(23.5 ± 0.1)°、(23.8 ± 0.1)° および (28.7 ± 0.1)° ; また

10

20

30

40

50

は

(6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)° および (10.7 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)° および (11.2 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)° および (13.6 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)° および (16.5 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)° および (18.0 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)° および (19.1 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)°、(19.1 ± 0.1)° および (20.1 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)°、(19.1 ± 0.1)°、(20.1 ± 0.1)° および (23.5 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)°、(19.1 ± 0.1)°、(20.1 ± 0.1)°、(23.5 ± 0.1)° および (23.8 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)°、(19.1 ± 0.1)°、(20.1 ± 0.1)°、(23.5 ± 0.1)°、(23.8 ± 0.1)° および (25.0 ± 0.1)° ;
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)°、(19.1 ± 0.1)°、(20.1 ± 0.1)°、(23.5 ± 0.1)°、(23.8 ± 0.1)°、(25.0 ± 0.1)° および (26.4 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)°、(19.1 ± 0.1)°、(20.1 ± 0.1)°、(23.5 ± 0.1)°、(23.8 ± 0.1)°、(25.0 ± 0.1)°、(26.4 ± 0.1)° および (28.7 ± 0.1)° ; または
 (6.7 ± 0.1)°、(10.1 ± 0.1)°、(10.7 ± 0.1)°、(11.2 ± 0.1)°、(13.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(18.0 ± 0.1)°、(19.1 ± 0.1)°、(20.2 ± 0.1)°、(23.5 ± 0.1)°、(23.8 ± 0.1)°、(25.0 ± 0.1)°、(26.4 ± 0.1)°、(28.7 ± 0.1)° および (29.7 ± 0.1)°

の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、形態 HB の結晶形態。

【0092】

実施形態 32 : 0 . 15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、(23.8 ± 0.1)° および (29.7 ± 0.1)° の 2 シータ角の反射

を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 9 3 】

実施形態 3 3 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(2 3 . 5 ± 0 . 1) °、(2 3 . 8 ± 0 . 1) ° および (2 8 . 7 ± 0 . 1) ° の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、実施形態 1 8 の結晶形態。

【 0 0 9 4 】

実施形態 3 4 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、本発明の図 7 に示されるのと本質的に同じ粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 9 5 】

実施形態 3 5 : 1 0 K / 分の加熱速度で D S C により測定した場合に、図 8 に示されるのと本質的に同じ示差走査熱量測定曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 9 6 】

実施形態 3 6 : 1 0 K / 分の速度で室温から 1 0 0 まで加熱した場合に、図 9 に示されるのと本質的に同じ熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 9 7 】

実施形態 3 7 : 1 0 K / 分の速度で室温から 1 0 0 まで加熱した場合に、結晶形態の重量に対して、5 . 0 重量 % 以下、好ましくは 4 . 5 重量 % 以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 9 8 】

実施形態 3 8 : 1 0 K / 分の速度で 3 0 から 1 0 0 まで加熱した場合に、結晶形態の重量に対して、5 . 0 重量 % 以下、好ましくは 4 . 5 重量 % 以下の質量損失を示す熱重量分析曲線を有することを特徴とする、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態。

【 0 0 9 9 】

D S C および T G A などの熱分析は、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が熱的に高度に安定であり、例えば約 1 7 5 で融解するまで、相変態も分解も受けないことを明らかにした。

【 0 1 0 0 】

これは、溶媒 / 水損失および相変態を示す、D S C 実験中の脱水 / 脱溶媒和および再結晶イベントなどの熱イベントを示す、遊離形態 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 H A および形態 H B

10

20

30

40

50

と対照的である。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A および形態 B が、D S C 実験中に、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A に少なくとも部分的に変換するよう見えることは言及する価値があり、これは、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の融解に割り当てられ得る約 1 7 5 のピーク温度を有する最終融解吸熱によって示される。

10

【 0 1 0 1 】

したがって、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の熱安定性は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの水和形態 H A および H B と比較して優れている。

【 0 1 0 2 】**共結晶**

本発明は、医薬品有効成分としての N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドと、共結晶形成剤としてのフマル酸とで構成される医薬共結晶を提供する。

20

【 0 1 0 3 】

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶は、温度ストレスに対して物理的に安定であり、例えば約 2 2 9 で融解し始めるまで、D S C 実験で熱イベントを示さない。さらに、本発明の共結晶で実施した T G A 実験は、融解まで有意な質量損失を明らかにせず、無水および非溶媒和固体状態形態の存在を示している。さらに、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶は、有利な溶解挙動、例えば光劣化に対する良好な化学的安定性を示し、良好な流動性、高い嵩密度および良好な圧縮性などの優れた粉末特性を特徴とする。概して、これらの好ましい属性が、堅牢な製剤化を可能にし、製剤の全貯蔵寿命中の本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含有する製剤の信頼できる安全性および有効性プロファイルを保証する。

30

【 0 1 0 4 】

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶は、結晶性固体を特徴付けるための製薬業界の分野で周知の分析方法によって特徴付けられ得る。このような方法には、それだけに限らないが、粉末および単一 X 線回折、フーリエ変換およびラマン分光法、D S C、T G A および G M S が含まれる。本発明の共結晶は、上記分析方法のうちの一つによって、またはこれらのうちの 2 つ以上を組み合わせることによって特徴付けられ得る。特に、本発明の共結晶は、以下の実施形態のうちいずれか一つによって、または以下の実施形態のうち 2 つ以上を組み合わせることによって特徴付けられ得る。

40

【 0 1 0 5 】

50

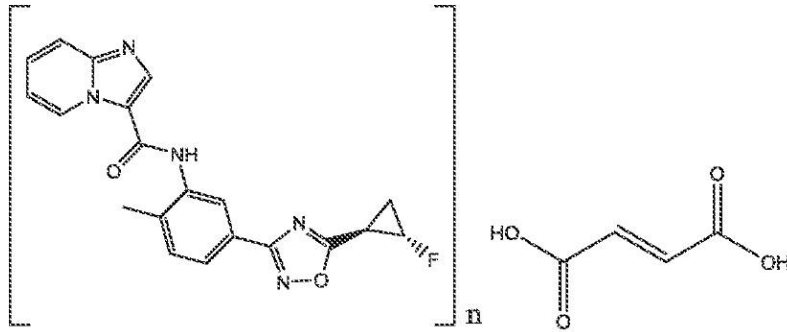
実施形態 39：フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

【 0 1 0 6 】

実施形態 40：式 B

【 0 1 0 7 】

【 化 3 】



式 B

10

(式中、 n は 1 . 8 ~ 2 . 2、好ましくは 1 . 9 ~ 2 . 1、さらにより好ましくは 1 . 9 5 ~ 2 . 0 5 の範囲にあり、最も好ましくは、 n は 2 . 0 である)

20

に示される化学構造を有することを特徴とする、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶

【 0 1 0 8 】

実施形態 41：N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドのフマル酸に対するモル比が 1 . 8 ~ 2 . 2 : 1 の範囲にある、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

30

【 0 1 0 9 】

実施形態 42：N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドのフマル酸に対するモル比が好ましくは 1 . 9 ~ 2 . 1 : 1 の範囲にある、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

【 0 1 1 0 】

実施形態 43：N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドのフマル酸に対するモル比がさらにより好ましくは 1 . 9 5 ~ 2 . 0 5 : 1 の範囲にある、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

40

【 0 1 1 1 】

実施形態 44：N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドのフマル酸に対するモル比が最も好ましくは 2 : 1 である、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) -

50

1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

【 0 1 1 2 】

実施形態 45 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、

(1 2 . 3 ± 0 . 2) ° および (2 7 . 3 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° および (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° ; または
(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° および (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° および (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° および (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° および (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° および (2 0 . 1 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 0 . 1 ± 0 . 2) ° および (2 1 . 2 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (2 1 . 2 ± 0 . 2) ° および (2 2 . 6 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (2 1 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 6 ± 0 . 2) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (2 1 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 8 ± 0 . 2) ° および (2 5 . 4 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (2 1 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (2 5 . 4 ± 0 . 2) ° および (2 6 . 5 ± 0 . 2) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 0 . 0 ± 0 . 2) ° 、 (1 1 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 3 ± 0 . 2) ° 、 (1 4 . 9 ± 0 . 2) ° 、 (1 5 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (1 6 . 5 ± 0 . 2) ° 、 (1 8 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 0 . 1 ± 0 . 2) ° 、 (2 1 . 2 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 6 ± 0 . 2) ° 、 (2 2 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (2 5 . 4 ± 0 . 2) ° 、 (2 6 . 5 ± 0 . 2) ° および (2 7 . 3 ± 0 . 2) °

の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とする、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル

10

20

30

40

50

) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

【 0 1 1 3 】

実施形態 46 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(1 2 . 3 ± 0 . 2) ° および (2 7 . 3 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とする、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

【 0 1 1 4 】

実施形態 47 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(1 4 . 9 . 0 ± 0 . 2) °、(1 6 . 5 ± 0 . 2) °、(2 1 . 2 ± 0 . 2) ° および (2 5 . 4 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の追加の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とする、実施形態 8 の共結晶。

【 0 1 1 5 】

実施形態 48 : 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により室温で測定した場合に、

(1 2 . 3 ± 0 . 1) ° および (2 7 . 3 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) ° および (1 1 . 5 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) ° および (1 2 . 3 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) ° および (1 4 . 9 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) ° および (1 5 . 6 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) ° および (1 6 . 5 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) ° および (1 8 . 6 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 0 . 1 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) ° および (2 1 . 2 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) ° および (2 1 . 2 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) ° および (2 1 . 2 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 6 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) °、(2 2 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) °、(2 2 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) °、(2 2 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) °、(2 2 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) °、(2 2 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) °、(2 2 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 1) ° ; または

(4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 0 . 0 ± 0 . 1) °、(1 1 . 5 ± 0 . 1) °、(1 2 . 3 ± 0 . 1) °、(1 4 . 9 ± 0 . 1) °、(1 5 . 6 ± 0 . 1) °、(1 6 . 5 ± 0 . 1) °、(1 8 . 6 ± 0 . 1) °、(2 0 . 1 ± 0 . 1) °、(2 1 . 2 ± 0 . 1) °、(2 2 . 6 ± 0 . 1) ° および (2 2 . 8 ± 0 . 1) ° ; または

10

20

30

40

50

22.6 ± 0.1)°、(22.8 ± 0.1)°および(25.4 ± 0.1)°；または
(4.9 ± 0.1)°、(10.0 ± 0.1)°、(11.5 ± 0.1)°、(12.3
± 0.1)°、(14.9 ± 0.1)°、(15.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1
°)、(18.6 ± 0.1)°、(20.1 ± 0.1)°、(21.2 ± 0.1)°、(22.6 ± 0.1)°、(22.8 ± 0.1)°、(25.4 ± 0.1)°および(26
.5 ± 0.1)°；または

(4.9 ± 0.1)°、(10.0 ± 0.1)°、(11.5 ± 0.1)°、(12.3
± 0.1)°、(14.9 ± 0.1)°、(15.6 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1
°)、(18.6 ± 0.1)°、(20.1 ± 0.1)°、(21.2 ± 0.1)°、(22.6 ± 0.1)°、(22.8 ± 0.1)°、(25.4 ± 0.1)°、(26.5
± 0.1)°および(27.3 ± 0.1)°

の2シータ角の反射を含む粉末X線ディフラクトグラム(PXRD)を有することを特徴とする、フマル酸とのN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの共結晶。

【0116】

実施形態49：0.15406nmの波長を有するCu-Kアルファ線により20~30の範囲の温度で測定した場合に、(12.3 ± 0.1)°および(27.3 ± 0.1)°の2シータ角の反射を含む粉末X線ディフラクトグラム(PXRD)を有することを特徴とする、フマル酸とのN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの共結晶。

【0117】

実施形態50：0.15406nmの波長を有するCu-Kアルファ線により20~30の範囲の温度で測定した場合に、(14.9 ± 0.1)°、(16.5 ± 0.1)°、(21.2 ± 0.1)°および(25.4 ± 0.1)°の2シータ角の追加の反射を含む粉末X線ディフラクトグラム(PXRD)を有することを特徴とする、実施形態11の共結晶。

【0118】

実施形態51：0.15406nmの波長を有するCu-Kアルファ線により室温で測定した場合に、本発明の図1に示されるのと本質的に同じ粉末X線ディフラクトグラム(PXRD)を有することを特徴とする、フマル酸とのN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの共結晶。

【0119】

実施形態52：無水であることを特徴とする、フマル酸とのN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの共結晶。

【0120】

実施形態53：非溶媒和であることを特徴とする、フマル酸とのN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの共結晶。

【0121】

実施形態54：10K/分の加熱速度でDSCにより測定した場合に、(227 ± 1)の開始温度を有する、吸熱ピーク、好ましくは単一吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)曲線を有することを特徴とする、フマル酸とのN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの共結晶。

【0122】

10

20

30

40

50

実施形態 55：10 K / 分の加熱速度で D S C により測定した場合に、(2 2 9 ± 1) のピーク温度を有する、吸熱ピーク、好ましくは単一吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を有することを特徴とする、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

【 0 1 2 3 】

実施形態 56：10 K / 分の速度で室温から 1 5 0 まで加熱した場合に、共結晶の重量に対して、1 . 5 重量 % 以下、好ましくは 1 . 4 重量 % 以下の質量損失を示す熱重量分析 (T G A) 曲線を有することを特徴とする、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

10

【 0 1 2 4 】

実施形態 57：10 K / 分の速度で室温から 2 0 0 まで加熱した場合に、共結晶の重量に対して、2 . 5 重量 % 以下、好ましくは 2 . 0 重量 % 以下の質量損失を示す熱重量分析 (T G A) 曲線を有することを特徴とする、フマル酸との N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの共結晶。

【 0 1 2 5 】

D S C および T G A などの熱分析は、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶が熱的に高度に安定であり、例えば約 2 2 9 で融解するまで、相変態も分解も受けないことを明らかにした。

20

【 0 1 2 6 】

これは、溶媒 / 水損失および相変態を示す、D S C 実験中の脱水 / 脱溶媒和および再結晶イベントなどの熱イベントを示す、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A および形態 B と対照的である。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 A および形態 B が、D S C 実験中に N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A に少なくとも部分的に変換するように見えることは言及する価値があり、これは、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の融解に割り当てられ得る約 1 7 5 のピーク温度を有する最終融解吸熱によって示される。

30

【 0 1 2 7 】

したがって、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の熱安定性は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの水和形態 H A および H B と比較して優れている。

40

【 0 1 2 8 】

組成物

別の態様では、本発明は、上記の実施形態のいずれかに定義される本発明の形態 A、形態 H A もしくは形態 H B または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ

50

[1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶であり得る、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を含む組成物に関する。

【 0 1 2 9 】

別の態様では、本発明は、上記の実施形態のいずれかに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物であって、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の他の固体状態形態を本質的に含まない組成物に関する。例えば、本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物は、組成物の重量に対して、最大で 20 重量%、好ましくは最大で 10 重量%、より好ましくは最大で 5 重量%、4 重量%、3 重量%、2 重量% または 1 重量% の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の他の固体状態形態を含む。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の他の固体状態形態は、数ある特徴の中でも、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(1 2 . 8 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む P X R D を有する N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 H A であり得る。したがって、P X R D における (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射の非存在により、組成物中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H A の非存在が確認される。さらに、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の他の固体状態形態は、数ある特徴の中でも、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(6 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む P X R D を有する N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの形態 H B であり得る。したがって、P X R D における (6 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射の非存在により、組成物中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B の非存在が確認される。

【 0 1 3 0 】

組成物が N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリ

ジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む場合、好ましくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の他の固体状態形態が形態 A である。

【 0 1 3 1 】

したがって、好ましい実施形態では、本発明は、上記の実施形態のいずれかに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A を含む組成物であって、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(1 2 . 8 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含まない P X R D を有する、または 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(6 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含まない P X R D を有する、または 0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(6 . 7 ± 0 . 2) ° 、 (1 2 . 8 ± 0 . 2) ° 、 (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含まない P X R D を有する組成物に関する。

【 0 1 3 2 】

さらに、好ましい実施形態では、本発明は、上記の実施形態のいずれかに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A を含む組成物であって、組成物の重量に対して、最大で 2 0 重量 % 、 1 0 重量 % 、 5 重量 % 、 2 重量 % または 1 重量 % の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H A を含み、形態 H A が、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(1 2 . 8 ± 0 . 2) ° および (1 3 . 6 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする組成物に関する。

【 0 1 3 3 】

さらに、好ましい実施形態では、本発明は、上記の実施形態のいずれかに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B を含む組成物であって、組成物の重量に対して、最大で 2 0 重量 % 、 1 0 重量 % 、 5 重量 % 、 2 重量 % または 1 重量 % の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H A を含み、形態 H A が、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(6 . 7 ± 0 . 2) ° および (1 8 . 0 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラムを有することを特徴とする組成物に関する。

【 0 1 3 4 】

したがって、好ましい実施形態では、本発明は、上記の実施形態のいずれかに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物であって、0 . 1 5 4 0 6 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 2 0 ~ 3 0 の範囲の温度で測定した場合に、(1 3 . 2 ± 0 . 2) ° および (1 9 . 7 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含まない粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有する組成物に関する。

【 0 1 3 5 】

10

20

30

40

50

さらに、好ましい実施形態では、本発明は、上記の実施形態のいずれかに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物であって、組成物の重量に対して、最大で 20 重量 %、10 重量 %、5 重量 %、2 重量 % または 1 重量 % の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A を含み、形態 A が、0 . 15406 nm の波長を有する Cu - K アルファ線により 20 ~ 30 の範囲の温度で測定した場合に、(13 . 2 ± 0 . 2) ° および (19 . 7 ± 0 . 2) ° の 2 シータ角の反射を含む粉末 X 線ディフラクトグラム (P X R D) を有することを特徴とする組成物に関する。

10

【 0 1 3 6 】

別の実施形態では、本発明は、組成物の総重量に対して、少なくとも 90、91、92、93、94、95、96、97、98 および 99 重量 %、ならびにまた約 100 重量 % に等しい場合を含む少なくとも 90 重量 % の上記の実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物に関する。残りの材料は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの他の固体形態 (複数可)、ならびに / あるいは組成物の調製から生じる反応不純物および / または処理不純物を含み得る。

20

【 0 1 3 7 】

方法

さらなる態様では、本発明は、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A を含む組成物を調製する方法であって、

30

(i) 固体形態の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを準備するステップと；

(i i) ステップ (i) で準備された N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを、高温で、機械的攪拌下、溶媒に溶解するステップと；

40

(i i i) (i i) からの溶液を機械攪拌下で室温に冷却するステップと；

(i v) ステップ (i i i) で得られた結晶の少なくとも一部を母液から分離するステップと；

(v) 場合により、ステップ (i v) で得られた単離結晶を洗浄するステップと；

(v i) ステップ (i i i) または (i v) で得られた結晶を乾燥させるステップとを含む方法に関する。

【 0 1 3 8 】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは、例えば、国際公開第 2013/033070 号パンフレットの実施

50

例 F 1 1 0 で提供される手順に従って調製することができる。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは、上記手順のステップ (i) で結晶性材料および / または非晶質材料として適用され得る。

【 0 1 3 9 】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを攪拌しながら溶媒に溶解すると、得られる N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは約 2 0 ~ 6 0 g / L の範囲の濃度であり、好ましくは (i i) で準備される溶液中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド濃度は約 3 0 ~ 6 0 g / L の範囲の濃度であり、より好ましくは (i i) で準備される溶液中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド濃度は約 4 0 ~ 6 0 g / L の範囲の濃度であり、最も好ましくは (i i) で準備される溶液中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド濃度は約 5 0 g / L である。

【 0 1 4 0 】

(i i) で準備される溶液で使用される溶媒は、2 - プロパノール、アセトン、メチル tert - ブチルエーテル (M T B E) 、 9 5 % エタノールまたはジクロロメタン (D C M) である。好ましくは、(i i) で準備される溶液で使用される溶媒は、2 - プロパノールである。

【 0 1 4 1 】

機械攪拌は別として、溶解ステップ (i i) は、それだけに限らないが、例えば攪拌、混合、振盪、振動、超音波処理、湿式粉碎などによって引き起こされる、溶媒中で懸濁される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの任意の種類運動を伴うことができる。溶解ステップ (i i) を、高温、例えば約 4 0 ~ 8 0 の範囲の温度で行い、次いで、得られた溶液を室温に冷却させる。好ましくは、(i) で準備される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを、機械攪拌下、高温、例えば約 5 0 ~ 8 0 の範囲の温度で溶媒に溶解し、次いで、溶液が室温に冷却するように 3 ~ 2 4 時間連続的に攪拌する。より好ましくは、(i) で準備される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを、機械攪拌下、高温、例えば約 6 0 ~ 8 0 の範囲の温度で溶媒に溶解し、次いで、溶液が室温に冷却するように 3 ~ 2 4 時間連続的に攪拌する。最も好ましくは、(i) で準備される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドを、機械攪拌下、7 0 で溶媒に溶解し、次いで、溶液が室温に冷却するように 3 ~ 2 4 時間連続的に攪拌する。

【 0 1 4 2 】

ステップ (i i) ~ (i i i) は、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド出発物質の少なくとも実質的な部分、好ましくは全部が本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロ

ロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A に変換してしまうのに十分な時間行
 うことができる。好ましくは、ステップ (i i) が数時間 ~ 数日間の範囲の期間実施され
 る。ステップ (i i) は、例えば、2 時間 ~ 7 日間の範囲の期間実施され得る。より好ま
 しくは、ステップ (i i) は、2 時間 ~ 40 時間の範囲の期間実施される。最も好ましく
 は、ステップ (i i) は、3 時間 ~ 30 時間の範囲の期間実施される。好ましくは、ステ
 ップ (i i i) は、数時間 ~ 数日間の範囲の期間実施される。ステップ (i i i) は、例
 えば、2 時間 ~ 7 日間の範囲の期間実施され得る。より好ましくは、ステップ (i i i)
 は、2 時間 ~ 40 時間の範囲の期間実施される。最も好ましくは、ステップ (i i i) は
 、3 時間 ~ 30 時間の範囲の期間実施される。当業者であれば、スラリーから試料を回収
 し、例えば粉末 X 線回折によって試料を分析することによって、N - (5 - (5 - ((1
 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 -
 メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの本発
 明の N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 -
 オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン
 - 3 - カルボキサミド形態 A への変換を監視することができる。

10

【 0 1 4 3 】

いったん本発明の N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) -
 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 -
 a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が得られたら、または好ましくは本質的に純粋
 な形態で得られたら、結晶の少なくとも一部を、場合により母液から分離することができ
 る。好ましくは、結晶を、濾過、遠心分離、溶媒蒸発またはデカンテーションなどの任意
 の従来方法によって、より好ましくは濾過または遠心分離によって、最も好ましくは濾過
 によって母液から分離する。

20

【 0 1 4 4 】

さらなるステップでは、単離結晶を、2 - プロパノール、アセトン、メチル t e r t - プ
 チルエーテル (M T B E)、95% エタノールまたはジクロロメタン (D C M) からなる
 群から選択される少なくとも 1 種の溶媒で洗浄する。好ましくは、2 - プロパノールが使
 用される。

【 0 1 4 5 】

次いで、得られた結晶を場合により乾燥させることができる。乾燥は、約 20 ~ 80 の
 範囲、好ましくは約 20 ~ 70 の範囲の温度で実施され得、最も好ましくは、乾燥は 6
 0 で実施される。乾燥は、約 1 ~ 72 時間、好ましくは約 2 ~ 48 時間、より好ましく
 は約 4 ~ 36 時間、最も好ましくは約 6 ~ 24 時間の範囲の期間実施され得る。乾燥は、
 周囲圧力および/または減圧下で実施され得る。好ましくは、乾燥は、約 100 m b a r
 以下、より好ましくは約 50 m b a r 以下、最も好ましくは約 30 m b a r 以下の圧力で
 実施され、例えば、乾燥のために約 25 m b a r の真空が印加される。

30

【 0 1 4 6 】

さらなる態様では、本発明は、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに
 定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル)
 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2
 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1 R,
 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) -
 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共
 結晶を含む組成物を調製する方法であって、

40

(a) N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4
 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
 ン - 3 - カルボキサミドおよびフマル酸の粉末混合物を溶媒中でスラリー化するステッ
 プと;

(b) (a) で準備された懸濁液を攪拌下で加熱するステップと;

50

(c) (b) の懸濁液を攪拌下で室温に冷却するステップと；
 (d) (b) または (c) で得られた結晶の少なくとも一部を母液から分離するステップと；
 (e) (d) で得られた単離結晶を洗浄するステップと；
 (f) 場合により、ステップ (d) または (e) のいずれか 1 つで得られた結晶を乾燥させるステップと
 を含む方法に関する。

【0147】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは、例えば、国際公開第 2013 / 033070 号パンフレットの実施例 F 110 で提供される手順に従って調製することができる。N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは、上記手順のステップ (a) で結晶性材料および / または非晶質材料として適用され得る。使用され得る適切な結晶形態は、例えば、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A である。

【0148】

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドおよびフマル酸を合わせて粉末混合物を形成し、次いで、これを攪拌する。粉末混合物中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドのフマル酸に対するモル比は、1.0 : 0.4 ~ 1.0 : 1.2、好ましくは 1.0 : 0.4 ~ 1.0 : 1.1、より好ましくは 1.0 : 0.4 ~ 1.0 : 1.05、さらにより好ましくは 1.0 : 0.5 ~ 1.0 : 1.0 の範囲にあり、最も好ましくは、モル比は 1.0 : 0.5 である。次いで、粉末混合物を溶媒の添加によりスラリー化すると、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドは約 20 ~ 60 g / L の範囲の濃度となり、好ましくは (a) で準備されるスラリー中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド濃度は約 30 ~ 60 g / L の範囲の濃度であり、より好ましくは (a) で準備されるスラリー中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド濃度は約 40 ~ 60 g / L の範囲の濃度であり、最も好ましくは (a) で準備されるスラリー中の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド濃度は約 50 g / L である。さらに、(a) で準備されるスラリー中のフマル酸濃度は約 2.5 ~ 2.2 g / L の範囲の濃度であり、好ましくは (a) で準備されるスラリー中のフマル酸濃度は約 3.5 ~ 2.2 g / L の範囲の濃度であり、より好ましくは (a) で準備されるスラリー中のフマル酸濃度は約 5 ~ 2.2 g / L の範囲の濃度であり、さらにより好ましくは (a) で準備されるスラリー中のフマル酸濃度は約 5 ~ 10 g / L の範囲の濃度であり、最も好ましくは (a) で準備されるスラリー中のフマル酸濃度は約 7.5 g / L である。

【0149】

(a) で準備される懸濁液で使用される溶媒は、2 - プロパノール、アセトン、メチル tert - ブチルエーテル (M T B E)、95 % エタノールまたはジクロロメタン (D C M

)である。好ましくは、(a)で準備される懸濁液で使用される溶媒は2-プロパノールである。

【0150】

スラリー化は、それだけに限らないが、例えば攪拌(agitation)、攪拌(stirring)、混合、振盪、振動、超音波処理、湿式粉碎などによって引き起こされる、溶媒に懸濁された粉末混合物の任意の種類運動を包含する。(a)で準備される粉末混合物を最初に室温でスラリー化し、さらなるスラリー化を高温、例えば約40~80の範囲の温度で行い、次いで、さらなるスラリー化を、スラリーが室温に冷却するように行う。好ましくは、(a)で準備される粉末混合物を最初に室温で機械攪拌によってスラリー化し、高温、例えば約50~80の範囲の温度でさらにスラリー化し、次いで、さらなるスラリー化を、スラリーが室温に冷却するように行う。より好ましくは、(a)で準備される粉末混合物を最初に室温で機械攪拌によってスラリー化し、高温、例えば約60~80の範囲の温度でさらにスラリー化し、次いで、さらなるスラリー化を、スラリーが室温に冷却するように行う。最も好ましくは、(a)で準備される粉末混合物を最初に室温で機械攪拌によってスラリー化し、70でさらにスラリー化し、次いで、さらなるスラリー化を、スラリーが室温に冷却するように行う。

10

【0151】

スラリー化は、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド出発物質の少なくとも実質的な部分、好ましくは全部が本発明のN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶に変換してしまうのに十分な時間行うことができる。好ましくは、スラリー化が数時間~数日間の範囲の期間実施される。スラリー化は、例えば、2時間~7日間の範囲の期間実施され得る。より好ましくは、スラリー化は、2時間~40時間の範囲の期間実施される。最も好ましくは、スラリー化は、3時間~30時間の範囲の期間実施される。当業者であれば、スラリーから試料を回収し、例えば粉末X線回折によって試料を分析することによって、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの本発明のN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶への変換を監視することができる。

20

30

【0152】

いったん本発明のN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶が得られたら、または好ましくは本質的に純粋な形態で得られたら、結晶の少なくとも一部を、場合により母液から分離することができる。好ましくは、結晶を、濾過、遠心分離、溶媒蒸発またはデカンテーションなどの任意の従来方法によって、より好ましくは濾過または遠心分離によって、最も好ましくは濾過によって母液から分離する。

40

【0153】

さらなるステップでは、単離結晶を、2-プロパノール、アセトン、メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)、95%エタノールまたはジクロロメタン(DCM)からなる群から選択される少なくとも1種の溶媒で洗浄する。好ましくは、2-プロパノールが使用される。

【0154】

次いで、得られた結晶を場合により乾燥させることができる。乾燥は、約20~80の範囲、好ましくは約20~70の範囲の温度で実施され得、最も好ましくは、乾燥は60で実施される。乾燥は、約1~72時間、好ましくは約2~48時間、より好ましく

50

は約 4 ~ 36 時間、最も好ましくは約 6 ~ 24 時間の範囲の期間実施され得る。乾燥は、周囲圧力および / または減圧下で実施され得る。好ましくは、乾燥は、約 100 mbar 以下、より好ましくは約 50 mbar 以下、最も好ましくは の圧力で実施される。

【0155】

医薬組成物および使用

さらなる態様では、本発明は、医薬組成物を調製するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジ
10
アゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物の使用に関する。

【0156】

さらなる態様では、本発明は、好ましくは有効量および / または所定量の、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される本発明の N - (5 - (5 - ((1
20
R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤
30
とを含む医薬組成物に関する。

【0157】

好ましくは、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジア
40
ゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物の所定量および / または有効量が、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドとして計算した場合に約 10 mg ~ 約 500 mg の範囲にある。例えば、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサ
50
ミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル)

- 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドとして計算した場合に 10 mg、20 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg または 500 mg、好ましくは 50 mg、100 mg、300 mg または 500 mg、最も好ましくは 300 mg または 500 mg である。このような用量は経口投与のためのものであり得、毎日投与 (例えば、1日1回または2回投与) のためのものであり得る。

【 0 1 5 8 】

本発明の医薬組成物に含まれる、少なくとも 1 種の薬学的に許容される賦形剤は、好ましくは充填剤、希釈剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【 0 1 5 9 】

好ましい実施形態では、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物を含む医薬組成物が、経口固体剤形である。好ましくは、経口固体剤形が、錠剤、カプセル剤等からなる群から選択される。特に好ましい実施形態では、経口剤形が錠剤またはカプセル剤、最も好ましくは錠剤である。

【 0 1 6 0 】

錠剤は、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物を、充填剤、希釈剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤またはこれらの組み合わせなどの少なくとも 1 種の賦形剤と混合することによって調製され得る。場合により、乾式または湿式造粒ステップなどの造粒ステップが圧縮前に実施される。

【 0 1 6 1 】

カプセル剤は、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N -

(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶または N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物を、充填剤、希釈剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、滑剤またはこれらの組み合わせなどの少なくとも1種の賦形剤と混合し、ブレンドをカプセルに充填することによって、調製され得る。カプセルシェルはゼラチンシェルまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) シェルであり得る。

10

【0162】

さらなる態様では、本発明は、医薬品として使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

20

30

【0163】

さらに別の態様では、本発明は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (IBD)、自己免疫障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚科学的疾患、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) および原発性肺高血圧症 (PPH) の処置および/または予防に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミ

40

50

ダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。特に、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症 (P A H)、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群 (I B S)、炎症性腸疾患 (I B D)、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I型糖尿病またはII型糖尿病の処置および/または予防。

【 0 1 6 4 】

さらに別の態様では、本発明は、喘息またはアレルギー性鼻炎の処置および/または予防に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

10

20

【 0 1 6 5 】

さらに別の態様では、本発明は、肺動脈性肺高血圧症 (P A H) の処置および/または予防に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

30

40

【 0 1 6 6 】

さらに別の態様では、本発明は、過敏性腸症候群 (I B S) または炎症性腸疾患 (I B D) の処置および/または予防に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸

50

共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

10

【 0 1 6 7 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎の処置および/または予防に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

20

30

【 0 1 6 8 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹の処置および/または予防に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

40

【 0 1 6 9 】

さらに別の態様では、本発明は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸

50

症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚科学的疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）および原発性肺高血圧症（PPH）を処置および/または予防するための医薬品の製造に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。特に、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I型糖尿病またはII型糖尿病の処置および/または予防。

10

20

【0170】

さらに別の態様では、本発明は、喘息またはアレルギー性鼻炎を処置および/または予防するための医薬品の製造に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

30

40

【0171】

さらに別の態様では、本発明は、肺動脈性肺高血圧症（PAH）を処置および/または予防するための医薬品の製造に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共

50

結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

10

【 0 1 7 2 】

さらに別の態様では、本発明は、過敏性腸症候群 (I B S) または炎症性腸疾患 (I B D) を処置および / または予防するための医薬品の製造に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

20

30

【 0 1 7 3 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎を処置および / または予防するための医薬品の製造に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

40

【 0 1 7 4 】

50

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹を処置および/または予防するための医薬品の製造に使用するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

10

【0175】

さらに別の態様では、本発明は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、自己免疫障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚科学的疾患、肺動脈性肺高血圧症(PAH)および原発性肺高血圧症(PPH)を処置および/または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。特に、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I型糖尿病またはII型糖尿病の処置および/または予防。

20

30

40

【0176】

さらに別の態様では、本発明は、喘息またはアレルギー性鼻炎を処置および/または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

50

, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

10

【 0 1 7 7 】

さらに別の態様では、本発明は、肺動脈性肺高血圧症 (P A H) を処置および / または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

20

【 0 1 7 8 】

さらに別の態様では、本発明は、過敏性腸症候群 (I B S) または炎症性腸疾患 (I B D) を処置および / または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

30

40

【 0 1 7 9 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎を処置および / または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形

50

態のいずれか1つに定義されるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態AもしくはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態AもしくはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

10

【0180】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹を処置および/または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態AもしくはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態AもしくはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物の使用に関する。

20

30

【0181】

さらに別の態様では、本発明は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、自己免疫障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚科学的疾患、肺動脈性肺高血圧症(PAH)および原発性肺高血圧症(PPH)を処置および/または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態AもしくはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶、N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態AもしくはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジア

40

50

ゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。特に、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症 (P A H)、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群 (I B S)、炎症性腸疾患 (I B D)、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I 型糖尿病または I I 型糖尿病の処置および / または予防。

【 0 1 8 2 】

さらに別の態様では、本発明は、喘息またはアレルギー性鼻炎を処置および / または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

【 0 1 8 3 】

さらに別の態様では、本発明は、肺動脈性肺高血圧症 (P A H) を処置および / または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

【 0 1 8 4 】

さらに別の態様では、本発明は、過敏性腸症候群 (I B S) または炎症性腸疾患 (I B D) を処置および / または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 ,

10

20

30

40

50

2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

10

【 0 1 8 5 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎を処置および/または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

20

30

【 0 1 8 6 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹を処置および/または予防するための、上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

50

ドフマル酸共結晶を含む医薬組成物に関する。

【0187】

さらに別の態様では、本発明は、肥満細胞関連疾患、呼吸器疾患、炎症性障害、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、自己免疫障害、代謝疾患、線維症疾患、皮膚科学的疾患、肺動脈性肺高血圧症（PAH）および原発性肺高血圧症（PPH）を処置する方法であって、治療有効量の上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法に関する。

10

20

【0188】

さらに別の態様では、本発明は、喘息、アレルギー性鼻炎、肺動脈性肺高血圧症（PAH）、肺線維症、肝線維症、心筋線維症、強皮症、過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、多発性硬化症、黒色腫、消化管間質腫瘍、肥満細胞腫瘍、肥満細胞症、アナフィラキシー症候群、I型糖尿病またはII型糖尿病を処置する方法であって、治療有効量の上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態AもしくはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、またはN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法に関する。

30

40

【0189】

さらに別の態様では、本発明は、喘息またはアレルギー性鼻炎を処置する方法であって、治療有効量の上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義されるN - (5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カル

50

ボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法に関する。

10

【 0 1 9 0 】

さらに別の態様では、本発明は、肺動脈性肺高血圧症 (P A H) を処置する方法であって、治療有効量の上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法に関する。

20

30

【 0 1 9 1 】

さらに別の態様では、本発明は、過敏性腸症候群 (I B S) または炎症性腸疾患 (I B D) を処置する方法であって、治療有効量の上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか 1 つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、 N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イ

40

50

ミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法に関する。

【 0 1 9 2 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹、皮膚症、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性接触皮膚炎を処置する方法であって、治療有効量の上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法に関する。

10

20

【 0 1 9 3 】

さらに別の態様では、本発明は、蕁麻疹を処置する方法であって、治療有効量の上記の態様およびその対応する実施形態のいずれか1つに定義される N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む組成物、または N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A もしくは N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む方法に関する。

30

【 実施例 】

40

【 0 1 9 4 】

以下の非限定的な実施例は、本開示についての例示であり、本発明の範囲を限定するものであると決して解釈されるべきでない。

【 0 1 9 5 】

[実施例 1]

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の調製

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3

50

- カルボキサミド (2.0 g、例えば国際公開第 2013/033070 号パンフレットの実施例 F 110 に開示される方法に従って調製) を、70 で 2-プロパノール 40 mL に溶解し、3 時間機械的に攪拌すると透明な溶液が得られた。次いで、この溶液を 3 時間以内に室温に冷却し、終夜連続的に攪拌した。沈殿物を濾過し、2-プロパノールで洗浄し、真空下、60 で終夜乾燥させると、N-(5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 A 1062 mg (収率: 53%) が得られた。

【0196】

400 MHz で Bruker Avance III を使用して d^6 -DMSO 中で得られた N-(5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 A の NMR を図 13 に示す。

10

【0197】

[実施例 2]

粉末 X 線回折 - 形態 A

本発明による N-(5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 A を、Bruker D8 advance、Cu-K α アルファ線 (波長 0.15406 nm) および Lynxeye (1D) 検出器で実施した粉末 X 線回折によって調べた。

20

【0198】

ディフラクトグラムを管電圧 40 kV および電流 40 mA で記録した。ステップサイズは 0.017° とし、滞留時間は 0.3 秒/ステップとした。ディフラクトグラムを 2~45° 2 θ の間で測定した。

【0199】

2 θ 値の典型的な精度は $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 、好ましくは $\pm 0.1^\circ$ 2 θ の範囲にある。よって、5.0° 2 θ にある本発明の N-(5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 A の回折ピークは、標準条件下、ほとんどの X 線回折計で、4.8~5.2° 2 θ の範囲、好ましくは 4.9~5.1° 2 θ の範囲に現れ得る。

30

【0200】

本発明による N-(5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 A の代表的なディフラクトグラムを図 1 に示し、3~30° 2 θ の対応する反射リスト (ピークリスト) および相対ピーク強度を以下の表 1 で提供する。

【0201】

40

【表 1】

表 1

反射位置 [° 2 シータ]	相対強度
5.0	11.2
8.8	7.6
9.8	29.3
10.1	17.5
11.4	3.2
13.2	59.7
15.2	100
17.1	17.3
17.4	19.4
17.6	14.4
18.5	9.3
19.7	68.7
20.3	33.0
22.1	39.7
22.8	9.2
24.5	12.9
25.9	7.9
26.7	4.0

10

20

30

表 1: 3~45° 2 シータの範囲の本発明による N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 A の反射(ピーク)位置; 2 シータ値の典型的な精度は± 0.2° 2 シータ、好ましくは± 0.1° 2 シータの範囲にある。

【 0 2 0 2 】

[実施例 3]

示差走査熱量測定 (DSC) - 形態 A

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A を、T A D i s c o v e r y 機器で実施した D S C によって調べた。およそ 2 ~ 4 m g の試料を、穴の開いた蓋を有するアルミニウムパン中、10 K / 分の速度で 25 から 300 まで加熱した。窒素 (50 m L / 分) をパージガスとして使用した。

40

【 0 2 0 3 】

形態 A の D S C 曲線 (図 2) は、試料の融解による約 175 . 0 の開始温度および約 175 . 2 のピーク温度を有する単一吸熱ピークを示している。形態 A の無水および非溶媒和性質ならびにその優れた熱安定性は、試料が融解するまで、相変化も脱溶媒和イベン

50

とも検出可能ではないという事実によって証明される。

【0204】

[実施例4]

熱重量分析(TGA) - 形態A

本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態Aを、TADiscovery機器で実施したTGAによって調べた。およそ15mgの試料を、アルミニウム蓋で閉じた100マイクロリットルアルミニウムパン中で加熱した。測定開始時に蓋に自動的に穴を開けた。試料を10/分の速度で30から300まで加熱した。窒素(20mL/分)をパージガスとして使用した。 10

【0205】

TGA曲線(図3)は、試料が融解するまで有意な質量損失を示さない。例えば、約180の温度までわずかに約0.007重量%の質量損失しか観察されず、無水および非溶媒和形態Aの存在をさらに証明している。

【0206】

[実施例5]

N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態HAの調製 20

N-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態HAを、水分活性評価・結晶変態分析(実施例13-7)から取得した。

【0207】

[実施例6]

粉末X線回折 - 形態HA

本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態HAを、BrukerD8advance、Cu-Kアルファ線(波長0.15406nm)およびLynxeye(1D)検出器で実施した粉末X線回折によって調べた。 30

【0208】

ディフラクトグラムを管電圧40kVおよび電流40mAで記録した。ステップサイズは0.017°とし、滞留時間は0.3秒/ステップとした。ディフラクトグラムを2~45°2シータの間で測定した。

【0209】

2シータ値の典型的な精度は±0.2°2シータ、好ましくは±0.1°2シータの範囲にある。よって、6.4°2シータにある本発明のN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態HAの回折ピークは、標準条件下、ほとんどのX線回折計で、6.2~6.6°2シータの範囲、好ましくは6.3~6.5°2シータの範囲に現れ得る。 40

【0210】

本発明によるN-(5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態HAの代表的なディフラクトグラムを図4に示し、3~45°2シータの対応する反射リスト(ピークリスト)および相対ピーク強度を以下の表2で提供する。

【0211】

【表 2】

表 2

反射位置 [° 2 シータ]	相対強度
6.4	12.4
8.0	4.0
10.1	2.2
10.7	10.4
12.8	100
13.6	37.0
16.3	3.3
16.8	8.0
18.4	7.0
19.3	27.1
19.9	11.3
21.6	2.9
25.9	8.7
26.9	3.5
32.6	3.2

表 2: 3~45° 2 シータの範囲の本発明による N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 HA の反射(ピーク)位置; 2 シータ値の典型的な精度は±0.2° 2 シータ、好ましくは±0.1° 2 シータの範囲にある。

【0212】

[実施例 7]

示差走査熱量測定 (DSC) - 形態 HA

本発明による N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 HA を、TA Discovery 機器で実施した DSC によって調べた。およそ 2~4 mg の試料を、穴の開いた蓋を有するアルミニウムパン中、10 K/分の速度で 25 から 300 まで加熱した。窒素 (50 mL/分) をパージガスとして使用した。

【0213】

形態 HA の DSC 曲線 (図 5) は、複数の熱イベント、特に約 87 での融解、引き続いて約 125 での融解、引き続いて再結晶、約 165 での融解、引き続いて再結晶、および約 175 の最終融点での再度の融解を示す。第 1 の吸熱は脱水であり、これに融解および再結晶 (発熱) および別の融解/再結晶イベントが続く。175 での最終融解は形態 A の融解とおそらく同一である。

【0214】

[実施例 8]

10

20

30

40

50

熱重量分析 (T G A) - 形態 H A

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H A を、 T A D i s c o v e r y 機器で実施した T G A によって調べた。およそ 15 m g の試料を、アルミニウム蓋で閉じた 100 マイクロリットルアルミニウムパン中で加熱した。測定開始時に蓋に自動的に穴を開けた。試料を 10 / 分の速度で 30 から 300 まで加熱した。窒素 (20 m L / 分) をパージガスとして使用した。

【 0 2 1 5 】

T G A 曲線 (図 6) は、融解前の脱水にさらに対応する、約 112 の温度までに約 5 % の質量損失を明らかにした。 10

【 0 2 1 6 】

[実施例 9]

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B の調製

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B を、水中で 2 週間の平衡後の結晶変態試験 (実施例 13 - 6) から取得した。 20

【 0 2 1 7 】

[実施例 10]

粉末 X 線回折 - 形態 H B

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B を、 B r u k e r D 8 a d v a n c e 、 C u - K アルファ線 (波長 0 . 15406 nm) および L y n x e y e (1 D) 検出器で実施した粉末 X 線回折によって調べた。

【 0 2 1 8 】

ディフラクトグラムを管電圧 40 k V および電流 40 m A で記録した。ステップサイズは 0 . 017 ° とし、滞留時間は 0 . 3 秒 / ステップとした。ディフラクトグラムを 2 ~ 45 ° 2 シータの間で測定した。 30

【 0 2 1 9 】

2 シータ値の典型的な精度は ± 0 . 2 ° 2 シータ、好ましくは ± 0 . 1 ° 2 シータの範囲にある。よって、 6 . 7 ° 2 シータにある本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B の回折ピークは、標準条件下、ほとんどの X 線回折計で、 6 . 5 ~ 6 . 9 ° 2 シータの範囲、好ましくは 6 . 6 ~ 6 . 8 ° 2 シータの範囲に現れ得る。

【 0 2 2 0 】

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B の代表的なディフラクトグラムを図 7 に示し、 3 ~ 45 ° 2 シータの対応する反射リスト (ピークリスト) および相対ピーク強度を以下の表 3 で提供する。 40

【 0 2 2 1 】

【表 3】

表 3

反射位置 [° 2 シータ]	相対強度
6.7	32.2
10.1	27.0
10.7	24.1
11.2	13.3
13.6	100
16.5	15.4
18.0	73.3
19.1	56.6
20.2	24.0
23.5	35.1
23.8	45.8
25.0	42.4
26.4	54.7
28.7	19.3
29.7	34.5

表 3: 3~45° 2 シータの範囲の本発明による N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 HB の反射(ピーク)位置; 2 シータ値の典型的な精度は±0.2° 2 シータ、好ましくは±0.1° 2 シータの範囲にある。

【0222】

[実施例 11]

示差走査熱量測定 (DSC) - 形態 HB

本発明による N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態 HB を、TA Discovery 機器で実施した DSC によって調べた。およそ 2~4 mg の試料を、穴の開いた蓋を有するアルミニウムパン中、10 K/分の速度で 25 から 300 まで加熱した。窒素 (50 mL/分) をパージガスとして使用した。

【0223】

形態 HB の DSC 曲線 (図 8) は、複数の熱イベント、特に約 110 での融解、引き続いて再結晶、約 125 での融解、引き続いて再結晶、約 165 での融解、引き続いて再結晶、および約 173 の最終融点での再度の融解を示す。第 1 の吸熱は脱水であり、これに再結晶 (発熱)、次いで、複数の変換が続く。173 での最終融解は形態 A の融解とおそらく同一である。

【0224】

[実施例 12]

10

20

30

40

50

熱重量分析 (T G A) - 形態 H B

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B を、 T A D i s c o v e r y 機器で実施した T G A によって調べた。およそ 15 mg の試料を、アルミニウム蓋で閉じた 100 マイクロリットルアルミニウムパン中で加熱した。測定開始時に蓋に自動的に穴を開けた。試料を 10 / 分の速度で 30 から 300 まで加熱した。窒素 (20 mL / 分) をパージガスとして使用した。

【 0 2 2 5 】

T G A 曲線 (図 9) は、融解前の脱水にさらに対応する、約 100 の温度までに約 4 . 5 % の質量損失を明らかにした。 10

【 0 2 2 6 】

[実施例 1 3]

形態 A の安定性

実施例 1 3 - 1 : 高温での湿度の評価

(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A (10 mg) を、50 で 75 % の相対湿度 (R H) チャンバー中の開いたバイアルに 1 週間、およびまた 80 で 75 % の相対湿度 (R H) チャンバー中の開いたバイアルに 1 週間入れた。(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の初期純度は 99 . 7 % であった。 20

【 0 2 2 7 】

試料を、物理的安定性決定のために X R P D によって、および分解生成物 (D P) の存在によって示される化学的安定性決定のために H P L C によって調べた。使用した H P L C 方法は以下である :

【 0 2 2 8 】

【 表 4 】

HPLC 方法		30
機器	Waters Acquity UPLC	
カラム	Waters Acquity UPLC BEH shield RP18	
粒径(μm)	1.7	
寸法(mm)	2.1 x 50	
温度(°C)	40	
流量(ml/分)	0.50	
注入量(μl)	1	
試料溶媒	アセトニトリル/水(50:50)	
試料濃度(μg/ml)	200	
検出波長(nm)	240	40
移動相 A	アセトニトリル/水(5:95)中 0.05% TFA	
移動相 B	アセトニトリル/水(95:5)中 0.05% TFA	
実行時間(分)	6	
勾配	%B	分
	0	初期
	25	4.0
	100	5.2
	0	5.21
	0	6.0

試料の色 (CL) を目視によって評価した。

【 0 2 2 9 】

得られた結果を以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が試験した条件下で安定であることを示している。

【 0 2 3 0 】

【表 5】

固体状態、1 週間、50°C、75% RH

10

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.06	変化なし
バルク(XRPD): 変化なし		

【 0 2 3 1 】

【表 6】

固体状態、1 週間、80°C、75% RH

20

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.06	変化なし
バルク(XRPD): 変化なし		

【 0 2 3 2 】

実施例 1 3 - 2 : 閉容器熱劣化の評価

(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A (10 mg) を、50 および 80 のチャンバーの閉じたバイアルに 1 週間入れた。(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の初期純度は 99.7% であった。試料を、物理的安定性決定のために XRPD によって、および分解生成物 (DP) の存在によって示される化学的安定性決定のために HPLC によって調べた。使用した HPLC 方法は実施例 1 3 - 1 に記載されている。試料の色 (CL) を目視によって評価した。

30

【 0 2 3 3 】

得られた結果を以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が試験した条件下で安定であることを示している：

40

【 0 2 3 4 】

50

【表 7】

固体状態、1週間、50°C、密封容器

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.06	変化なし
バルク(XRPD): 変化なし		

【0235】

10

【表 8】

固体状態、1週間、80°C、密封容器

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.07	変化なし
バルク(XRPD): 変化なし		

【0236】

20

実施例 13 - 3 : キセノン光曝露の評価

5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A (10 mg) を容器に入れ、25 °C でおよそ 1200 kLuxh のキセノン光に曝露した。試料を、物理的安定性決定のために XRPD によって、および分解生成物 (DP) の存在によって示される化学的安定性決定のために HPLC によって調べた。使用した HPLC 方法は実施例 13 - 1 に記載されている。試料の色 (CL) を目視によって評価した。

【0237】

得られた結果を以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が試験した条件下で安定であることを示している：

30

【0238】

【表 9】

キセノン光(およそ 1200 kLuxh、25°C)

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.06	変化なし
バルク(XRPD): 変化なし		

40

【0239】

実施例 13 - 4 : 粉碎および造粒の効果の評価

5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A (10 mg) を容器に入れ、水またはエタノールを添加して粉碎した。水またはエタノールを添加した粉碎および造粒は固体状態の変化を示さなかったため、(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジア

50

ゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A は試験した条件下で安定である。

【 0 2 4 0 】

実施例 1 3 - 5 : 吸湿性

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A の吸湿性を、25 および様々な RH 値で DVS によって評価した。試料を物理的安定性決定のために XRPD によって調べた。得られた結果を表 4 で以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が試験した条件下で安定であることを示している。

10

【 0 2 4 1 】

【 表 1 0 】

表 4

25°C での DVS による相対湿度(%RH)	吸着重量%変化	脱着重量%変化
0	0.0000	0.0000
10	0.0167	0.0167
20	0.0234	0.0501
30	0.0468	0.0768
40	0.0601	0.0802
50	0.0568	0.0735
60	0.0868	0.0969
70	0.1169	0.1369
80	0.1436	0.1803
90	0.2104	0.2338

20

30

【 0 2 4 2 】

実施例 1 3 - 6 : 水中で 2 週間の平衡後の結晶変態

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A (10 mg) を、水を含むバイアルに 2 週間入れ、次いで、試料を物理的安定性決定のために XRPD によって調べた。水中で 2 週間後に、5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A が 5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 H B に変換したことが観察された。

40

【 0 2 4 3 】

実施例 1 3 - 7 : 水分活性評価 - 結晶変態

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド形態 A (10 mg) を、様々な比の水とエタノールを含むバイアルに入れ

50

、2週間平衡させた。次いで、試料を物理的安定性決定のためにXRPDによって調べた。結果を表5で以下に与え、これらの結果は、形態HAおよび形態HBへの変換が水分活性に応じて起こることを示している。

【0244】

【表11】

表5

水分活性	水/エタノール(v/v)	変態
0.000	0.000/1.000	変化なし
0.099	0.013/0.987	変化なし
0.205	0.030/0.970	H _A
0.298	0.048/0.952	H _A
0.398	0.073/0.927	H _A
0.502	0.104/0.896	H _A
0.605	0.145/0.855	H _A
0.700	0.198/0.802	H _A
0.802	0.296/0.704	H _A
0.900	0.550/0.450	H _B
1.000	1.000/0.000	H _A に類似

10

20

【0245】

[実施例14]

形態Aの溶解度

様々な媒体(1mL)中の5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態A(10mg)をガラスバイアル中で混合してスラリーを調製した。各試料を25で24時間平衡させ、0.2μm膜を用いて13400rpmで3分間遠心分離して液体から固体を分離した。この液体を使用してHPLCによって溶解度を測定した。表6は、24時間の平衡後の25での5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド形態Aの溶解度データおよび試料の最終的なpHを提供している。

30

【0246】

40

50

【表 1 2】

表 6

媒体	濃度 mg/ml	最終的な pH	
pH 1.0 (0.1 N HCl)	0.44	1.20	
pH 2.0 (0.01 N HCl)	0.21	2.06	
pH 4.7、酢酸緩衝液	LOQ	4.78	10
pH 6.8、リン酸緩衝液	LOQ	6.77	
pH 10.0、ホウ酸緩衝液	LOQ	10.02	
水	LOQ	7.91	
SGF pH 2.0	0.64	2.10	
FaSSIF-V2, pH 6.5	LOQ	6.40	
FeSSIF-V2, pH 5.8	0.015	5.63	20

*LOQ (定量限界+/- 0.5 µg/ml)

【 0 2 4 7 】

[実施例 1 5]

本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の調製

N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (2 . 0 g、例えば国際公開第 2 0 1 3 / 0 3 3 0 7 0 号パンフレットの実施例 F 1 1 0 に開示される方法に従って調製) およびフマル酸 (3 1 0 . 7 m g、Sigma Aldrich 製の市販の試料) を反応器中で混合し、機械的に攪拌しながら、2 - プロパノール 4 0 m L を攪拌した粉末混合物に添加した。次いで、懸濁液を攪拌下で 7 0 ° にまたは 3 時間加熱した。透明な溶液は得られなかった。次いで、懸濁液を 3 時間以内に室温に冷却し、終夜連続的に攪拌した。沈殿物を濾過し、2 - プロパノールで洗浄し、真空下 6 0 ° で終夜乾燥させると、N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 2 0 4 7 m g (収率 : 8 9 %) が得られた。

【 0 2 4 8 】

4 0 0 M H z で Bruker Avance III を使用して得られた N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の NMR を図 1 4 に示す。

【 0 2 4 9 】

[実施例 1 6]

粉末 X 線回折

10

20

30

40

50

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を、Bruker D8 advance、Cu - K アルファ線 (波長 0 . 15406 nm) および Lynxeye (1 D) 検出器で実施した粉末 X 線回折によって調べた。

【 0 2 5 0 】

ディフラクトグラムを管電圧 40 kV および電流 40 mA で記録した。ステップサイズは 0 . 017 ° とし、滞留時間は 0 . 3 秒 / ステップとした。ディフラクトグラムを 2 ~ 45 ° 2 シータの間で測定した。

【 0 2 5 1 】

2 シータ値の典型的な精度は ± 0 . 2 ° 2 シータ、好ましくは ± 0 . 1 ° 2 シータの範囲にある。よって、14 . 9 ° 2 シータにある本発明の N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の回折ピークは、標準条件下、ほとんどの X 線回折計で、14 . 7 ~ 15 . 1 ° 2 シータの範囲、好ましくは 14 . 6 ~ 15 . 0 ° 2 シータの範囲に現れ得る。

【 0 2 5 2 】

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の代表的なディフラクトグラムを図 10 に示し、3 ~ 30 ° 2 シータの対応する反射リスト (ピークリスト) および相対ピーク強度を以下の表 7 で提供する。

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 7

反射位置 [° 2 シータ]	相対強度
4.9	7.7
10.0	11.2
11.5	100.
12.3	49.7
14.9	99.7
15.6	92.1
16.5	5.8
18.6	23.9
20.1	19.4
21.2	18.0
22.6	25.2
22.8	13.5
25.4	5.9
26.5	7.3

表 1: N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)の反射(ピーク)位置

表 7: 3~30° 2 シータの範囲の本発明による N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶の反射(ピーク)位置; 2 シータ値の典型的な精度は± 0.2° 2 シータ、好ましくは± 0.1° 2 シータの範囲にある。

【 0 2 5 4】

[実施例 1 7]

示差走査熱量測定 (DSC)

本発明による N-(5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドフマル酸共結晶を、TA Discovery 機器で実施した DSC によって調べた。およそ 2 ~ 4 mg の試料を、穴の開いた蓋を有するアルミニウムパン中、10 K / 分の速度で 25 から 300 まで加熱した。窒素 (パージ量 50 mL / 分) をパージガスとして使用した。

【 0 2 5 5】

示差走査熱量測定曲線 (図 1 1) は、試料の融解による約 227 の開始温度および約 229 のピーク温度を有する単一吸熱ピークを示している。共結晶の無水および非溶媒和性質ならびにその優れた熱安定性は、試料が融解するまで、相変化も脱溶媒和イベントも検出可能ではないという事実によって証明される。

【 0 2 5 6】

[実施例 1 8]

10

20

30

40

50

熱重量分析 (T G A)

本発明による N - (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶を、 T A D i s c o v e r y 機器で実施した T G A によって調べた。およそ 1 5 m g の試料を、アルミニウム蓋で閉じた 1 0 0 m i c r o l i t t e r アルミニウムパン中で加熱した。測定開始時に蓋に自動的に穴を開けた。試料を 1 0 / 分の速度で 3 0 から 3 0 0 まで加熱した。窒素 (パージ量 2 0 m L / 分) をパージガスとして使用した。

【 0 2 5 7 】

T G A 曲線 (図 1 2) は、試料が融解するまで有意な質量損失を示さない。例えば、約 2 0 0 の温度までわずかに約 2 重量 % の質量損失しか観察されず、無水および非溶媒和共結晶の存在をさらに証明している。

10

【 0 2 5 8 】

[実施例 1 9]

(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の安定性

実施例 1 9 - 1 : 高温での湿度の評価

(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 (1 0 m g) を、 5 0 で 7 5 % の相対湿度 (R H) チャンバー中の開いたバイアルに 1 週間、およびまた 8 0 で 7 5 % の相対湿度 (R H) チャンバー中の開いたバイアルに 1 週間入れた。(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の初期純度は 9 9 . 7 % であった。

20

【 0 2 5 9 】

試料を、物理的安定性決定のために X R P D によって、および分解生成物 (D P) の存在によって示される化学的安定性決定のために H P L C によって調べた。使用した H P L C 方法は以下である :

30

【 0 2 6 0 】

40

50

【表 1 4】

HPLC 方法		
機器	Waters Acquity UPLC	
カラム	Waters Acquity UPLC BEH shield RP18	
粒径(μm)	1.7	
寸法(mm)	2.1 x 50	
温度(°C)	40	
流量(ml/分)	0.50	
注入量(μl)	1	
試料溶媒	アセトニトリル/水(50:50)	
試料濃度(μg/ml)	200	
検出波長(nm)	240	
移動相 A	アセトニトリル/水(5:95)中 0.05% TFA	
移動相 B	アセトニトリル/水(95:5)中 0.05% TFA	
実行時間(分)	6	
勾配	%B	分
	0	初期
	25	4.0
	100	5.2
	0	5.21
	0	6.0

試料の色 (CL) を目視によって評価した。

【0 2 6 1】

得られた結果を以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶が試験した条件下で安定であることを示している。

【0 2 6 2】

【表 1 5】

固体状態、1 週間、50°C、75% RH

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.11	変化なし

バルク(XRPD): 変化なし

【0 2 6 3】

【表 1 6】

固体状態、1 週間、80°C、75% RH

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.09	変化なし

バルク(XRPD): 変化なし

10

20

30

40

50

【 0 2 6 4 】

実施例 19 - 2 : 閉容器熱劣化の評価

(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 (1 0 m g) を、 5 0 および 8 0 のチャンバーの閉じたバイアルに 1 週間入れた。(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の初期純度は 9 9 . 7 % であった。

【 0 2 6 5 】

試料を、物理的安定性決定のために X R P D によって、および分解生成物 (D P) の存在によって示される化学的安定性決定のために H P L C によって調べた。使用した H P L C 方法は実施例 19 - 1 に記載されている。試料の色 (C L) を目視によって評価した。

10

【 0 2 6 6 】

得られた結果を以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶が試験した条件下で安定であることを示している：

【 0 2 6 7 】

【表 17】

固体状態、1 週間、50°C、密封容器

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.15	変化なし
バルク(XRPD): 変化なし		

20

【 0 2 6 8 】

【表 18】

固体状態、1 週間、80°C、密封容器

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.08	変化なし
バルク(XRPD): 変化なし		

30

【 0 2 6 9 】

実施例 19 - 3 : キセノン光曝露の評価

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 (1 0 m g) を容器に入れ、 2 5 でおよそ 1 2 0 0 k L u x h のキセノン光に曝露した。試料を、物理的安定性決定のために X R P D によって、および分解生成物 (D P) の存在によって示される化学的安定性決定のために H P L C によって調べた。使用した H P L C 方法は実施例 19 - 1 に記載されている。試料の色 (C L) を目視によって評価した。

40

【 0 2 7 0 】

得られた結果を以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニ

50

ル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶が試験した条件下で安定であることを示している :

【 0 2 7 1 】

【 表 1 9 】

キセノン光(およそ 1200 kLuxh、25°C)

	DP (%)	CL
バルク(HPLC)	0.10	変化なし

バルク(XRPD): 変化なし

10

【 0 2 7 2 】

実施例 1 9 - 4 : 粉碎および造粒の効果の評価

(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 (1 0 m g) を容器に入れ、水またはエタノールを添加して粉碎した。水またはエタノールを添加した粉碎および造粒は固体状態の変化を示さなかった。 (5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶は試験した条件下で安定である。

20

【 0 2 7 3 】

実施例 1 9 - 5 : 吸湿性

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の吸湿性を、25 および様々な RH 値で DVS によって評価した。試料を物理的安定性決定のために XRPD によって調べた。得られた結果を表 8 で以下に与え、これらの結果は、(5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶が試験した条件下で安定であることを示している。

30

【 0 2 7 4 】

40

50

【表 20】

表 8

25°C での DVS による相対湿度 (%RH)	吸着 重量%変化	脱着. 重量%変化
0	0.0000	0.0000
10	-0.0019	0.0153
20	0.0038	0.0307
30	0.0383	0.0939
40	0.0632	0.0996
50	0.0843	0.1130
60	0.0958	0.1399
70	0.1322	0.1590
80	0.1590	0.1897
90	0.2107	0.1935

10

20

【0275】

実施例 19 - 6 : 水中で 2 週間の平衡後の結晶変態

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 (10 mg) を、水を含むバイアルに 2 週間入れ、次いで、試料を物理的安定性決定のために XRPD によって調べた。水中で 2 週間後に、XRPD の変化は観察されなかった。

【0276】

実施例 19 - 7 : 水分活性評価 - 結晶変態

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 (10 mg) を、様々な比の水とエタノールを含むバイアルに入れ、2 週間平衡させた。次いで、試料を物理的安定性決定のために XRPD によって調べた。結果を表 9 で以下に与え、これらの結果は、XRPD の変化がないことを示している。

30

【0277】

40

50

【表 2 1】

表 9

水分活性	水/エタノール(v/v)	変態
0.000	0.000/1.000	変化なし
0.099	0.013/0.987	変化なし
0.205	0.030/0.970	変化なし
0.298	0.048/0.952	変化なし
0.398	0.073/0.927	変化なし
0.502	0.104/0.896	変化なし
0.605	0.145/0.855	変化なし
0.700	0.198/0.802	変化なし
0.802	0.296/0.704	変化なし
0.900	0.550/0.450	変化なし
1.000	1.000/0.000	変化なし

10

20

【 0 2 7 8 】

[実施例 2 0]

5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の溶解度

様々な媒体 (1 m L) 中の 5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶 (1 0 m g) をガラスバイアル中で混合してスラリーを調製した。各試料を 2 5 で 2 4 時間平衡させ、0 . 2 μ m 膜を用いて 1 3 4 0 0 r . p . m . で 3 分間遠心分離して液体から固体を分離した。この液体を使用して H P L C によって溶解度を測定した。表 1 0 は、2 4 時間の平衡後の 2 5 での 5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドフマル酸共結晶の溶解度データおよび試料の最終的な p H を提供している。

30

【 0 2 7 9 】

40

50

【表 2 2】

表 10

媒体	濃度 mg/ml	最終的な pH	
pH 1.0 (0.1 N HCl)	0.41	0.95	
pH 2.0 (0.01 N HCl)	0.19	1.98	
pH 4.7、酢酸緩衝液	LOQ	4.51	10
pH 6.8、リン酸緩衝液	LOQ	5.79	
pH 10.0、ホウ酸緩衝液	LOQ	8.76	
水	LOQ	4.26	
SGF pH 2.0	0.18	1.94	
FaSSIF-V2, pH 6.5	LOQ	4.66	
FeSSIF-V2, pH 5.8	0.008	4.75	20

*LOQ (定量限界: +/- 0.5 µg/ml)

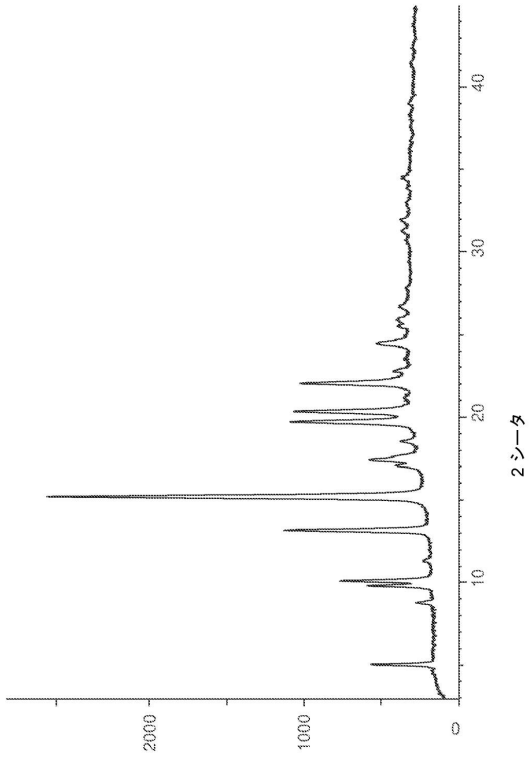
30

40

50

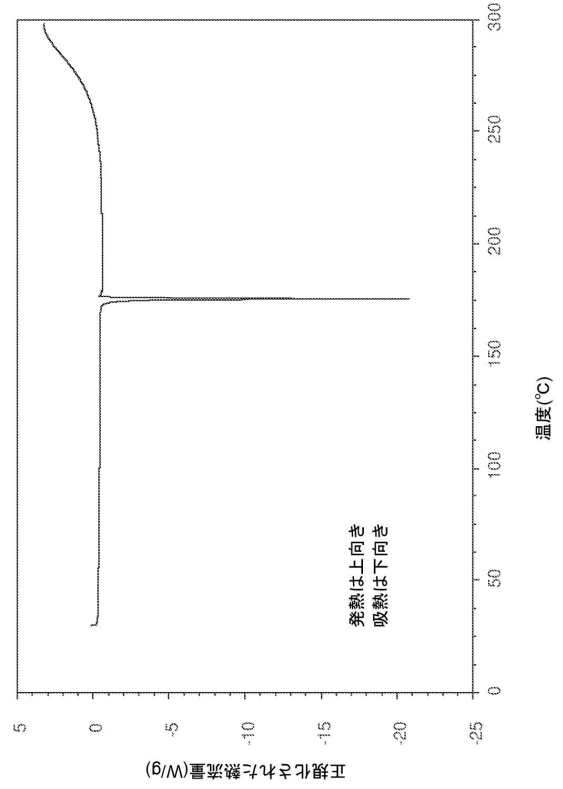
【 図面 】
【 図 1 】

図 1



【 図 2 】

図 2

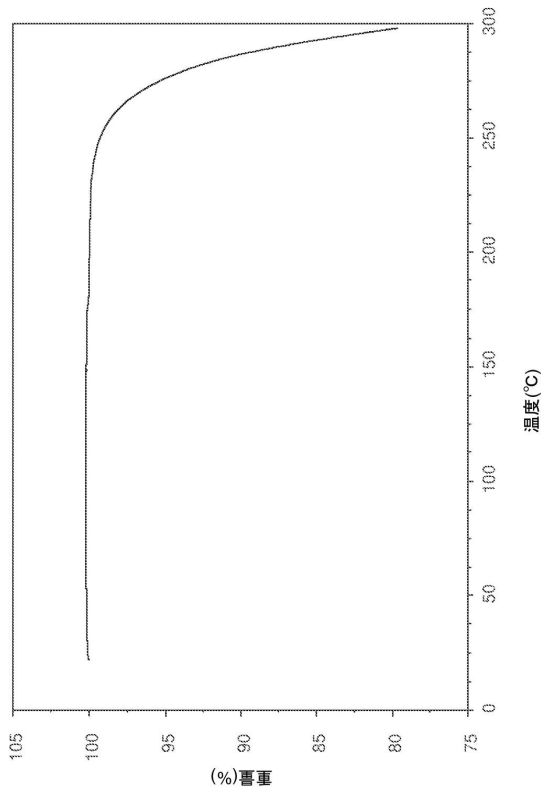


10

20

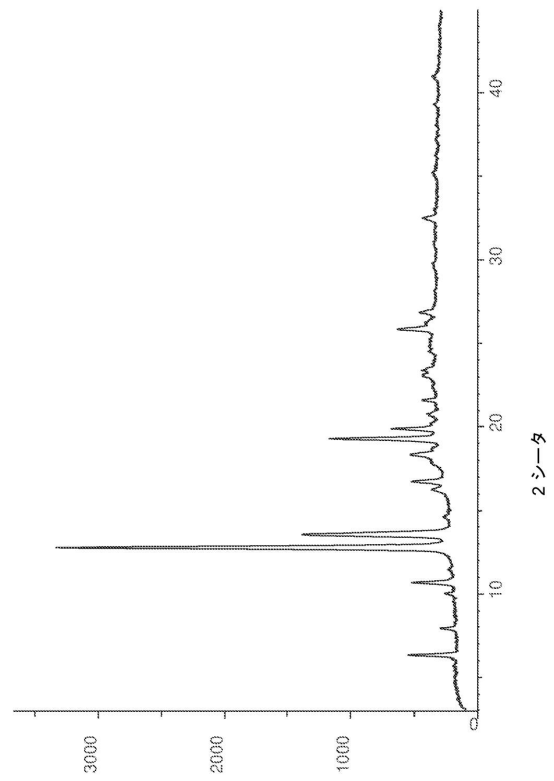
【 図 3 】

図 3



【 図 4 】

図 4



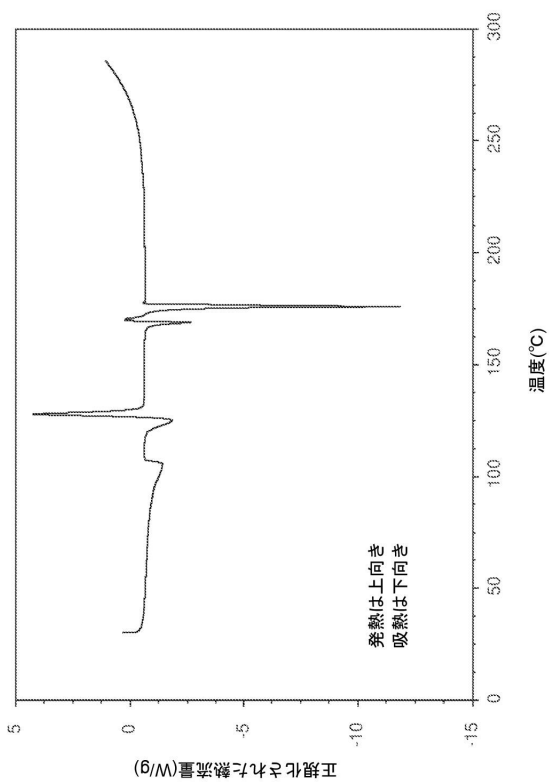
30

40

50

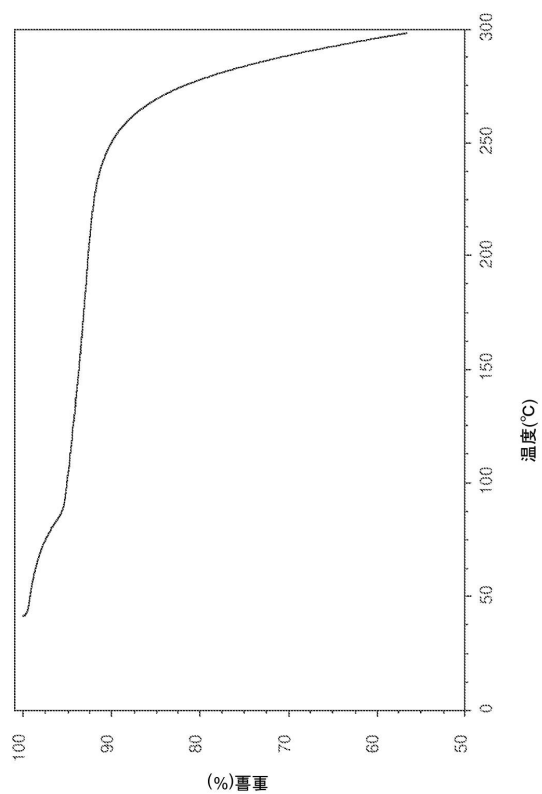
【 図 5 】

図 5



【 図 6 】

図 6

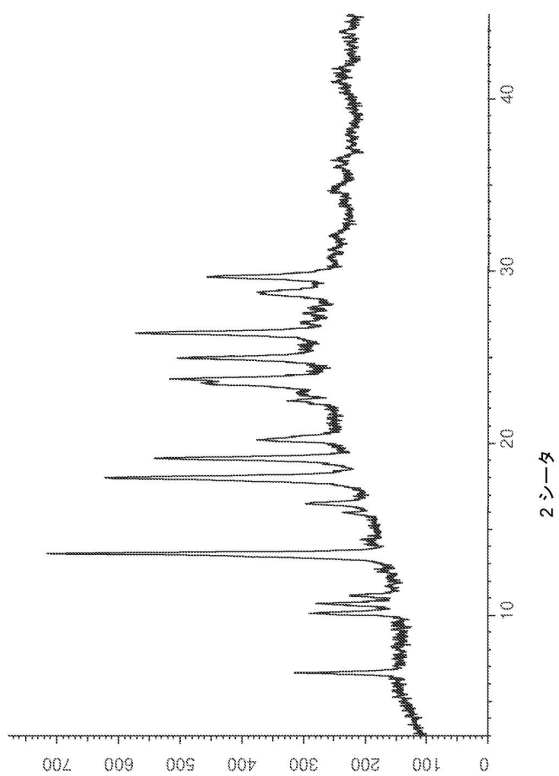


10

20

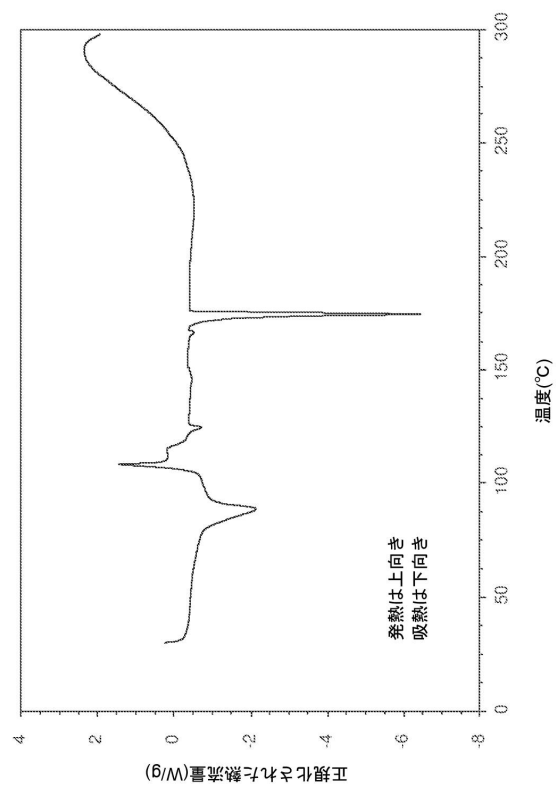
【 図 7 】

図 7



【 図 8 】

図 8



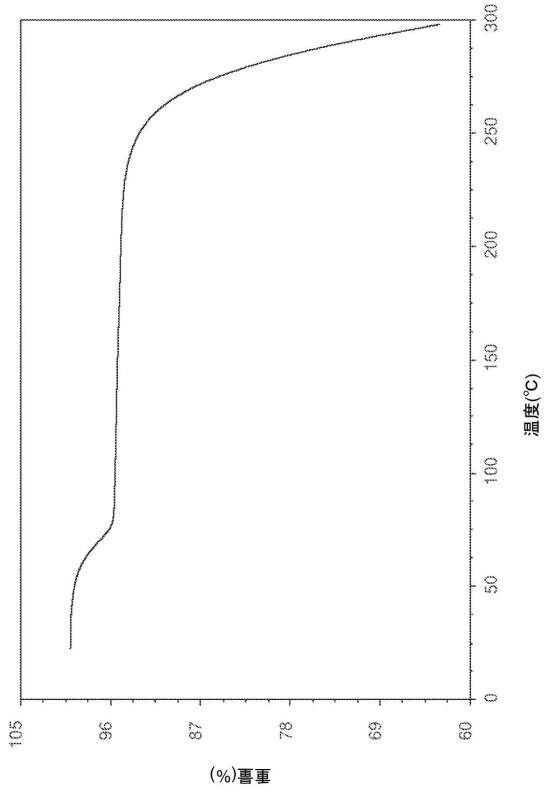
30

40

50

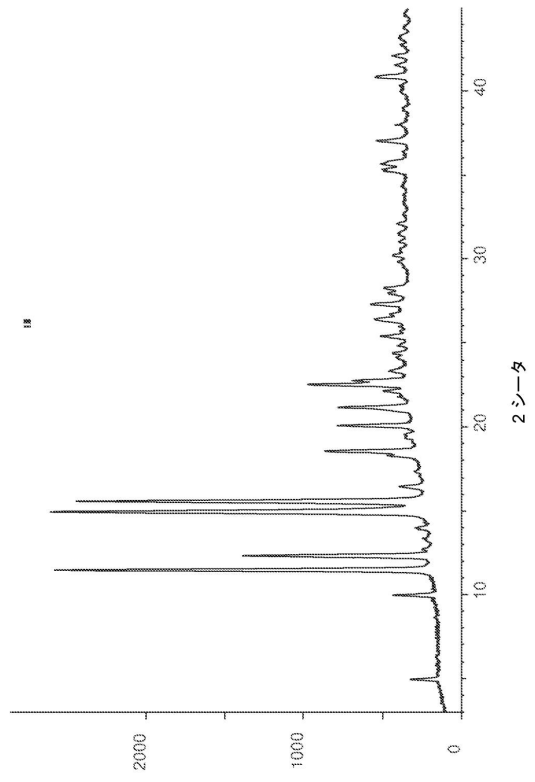
【 図 9 】

図 9



【 図 10 】

図 10

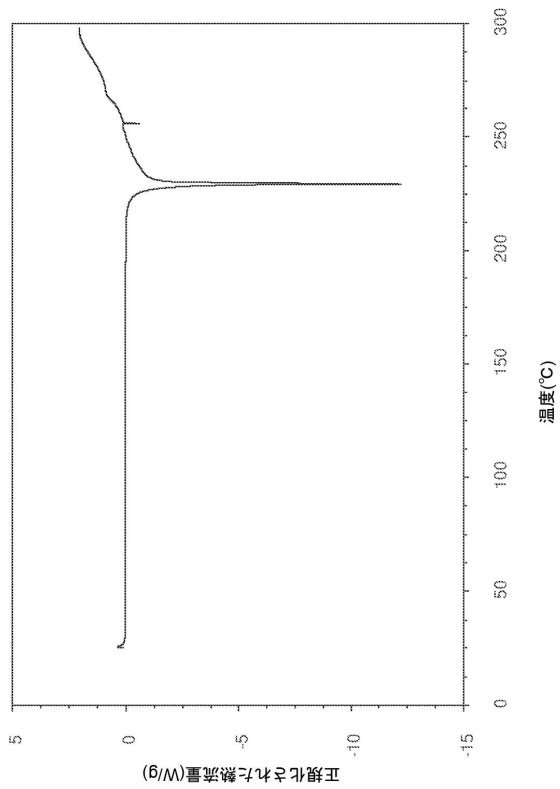


10

20

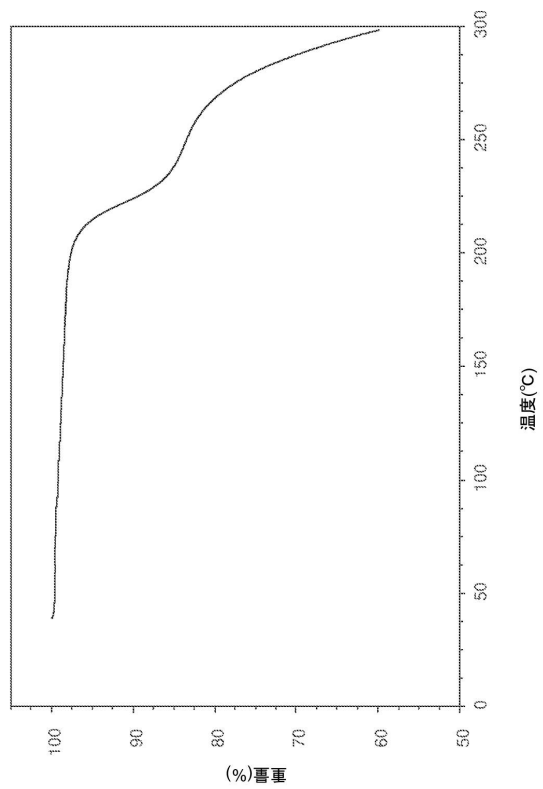
【 図 11 】

図 11



【 図 12 】

図 12

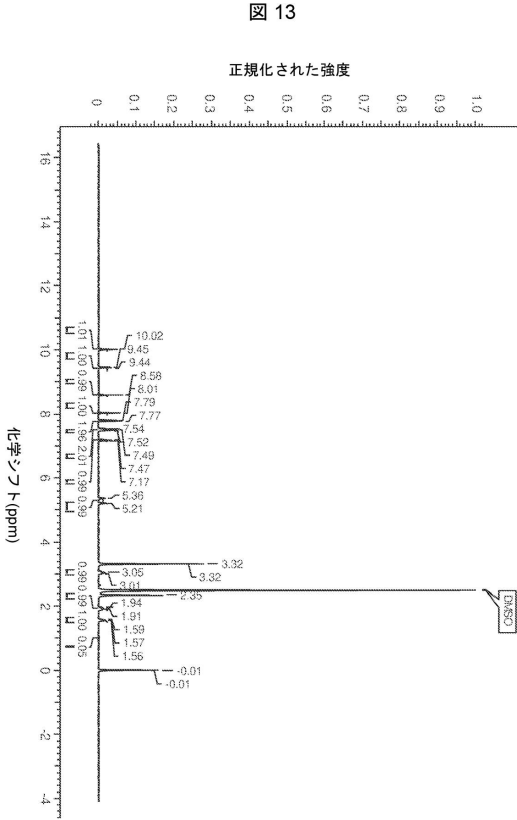


30

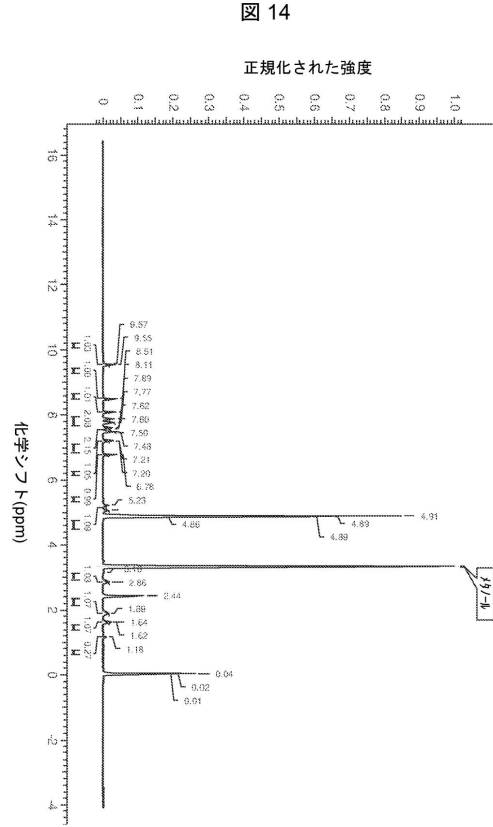
40

50

【 図 13 】



【 図 14 】



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/090060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i		
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) C07D471; A61K31; A61P3; A61P17; A61P29; A61P11		
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) CNABS, DWPI, SIPOASBS, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, ISI-Web of science, Science direct, pubmed, stnext; crystal+, co w crystal, structure, oxadiazol, methylphenyl, pyridine, carboxamidc		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013033070 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) page 143, example F110, page 50 lines 26-33	8
A	WO 2013033070 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) page 143, example F110, page 50 lines 26-33	1-7, 9-32
A	WO 2013033167 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) all docments	1-32
A	WO 2013033203 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) all docments	1-32
A	WO 2013033116 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) all docments	1-32
A	BABAEI, Maryam Abbaspour et al., "Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells, " <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , Vol. 10, 31 December 2016 (2016-12-31), pages 2443-2459	1-32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 30 July 2020		Date of mailing of the international search report 12 August 2020
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer JIAO,Shiyong
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. 01053961915

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/090060

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2013033070	A1	07 March 2013	MY	167245	A	14 August 2018
				ZA	201401113	B	28 October 2015
				CA	2845159	A1	07 March 2013
				KR	101959590	B1	18 March 2019
				TR	201909189	T4	22 July 2019
				NZ	621092	A	24 June 2016
				ES	2732671	T3	25 November 2019
				CN	103764653	A	30 April 2014
				SG	2014011050	A	28 August 2014
				AR	087752	A1	16 April 2014
				LT	2751102	T	10 July 2019
				CN	103764653	B	02 December 2015
				AU	2012300248	A1	17 April 2014
				MX	2014002482	A	25 November 2014
				PL	2751102	T3	30 September 2019
				EA	024293	B1	30 September 2016
				EA	201490540	A1	30 June 2014
				JP	6117208	B2	19 April 2017
				MA	35459	B1	01 September 2014
				CO	6900140	A2	20 March 2014
				GT	201400036	A	02 June 2015
				US	2013059846	A1	07 March 2013
				US	9199981	B2	01 December 2015
				PE	20141033	A1	30 August 2014
				AP	201407494	A0	31 March 2014
				PT	2751102	T	10 July 2019
				EP	2751102	B1	27 March 2019
				DK	2751102	T3	01 July 2019
				CU	20140023	A7	24 April 2014
				AU	2012300248	B2	27 August 2015
				TN	2014000061	A1	01 July 2015
				HU	E044373	T2	28 October 2019
				IL	231226	D0	30 April 2014
				UY	34300	A	05 April 2013
				CL	2014000494	A1	05 September 2014
				UA	110841	C2	25 February 2016
				AP	201407494	D0	31 March 2014
				SI	2751102	T1	30 August 2019
				BR	112014004504	A2	28 March 2017
				TW	201313716	A	01 April 2013
				KR	20140071382	A	11 June 2014
				CR	20140106	A	02 May 2014
				JP	2014525444	A	29 September 2014
				MX	342329	B	26 September 2016
				TW	I543981	B	01 August 2016
				HR	P20191140	T1	20 September 2019
				EP	2751102	A1	09 July 2014
				RS	59025	B1	30 August 2019
				PE	10332014	A1	30 August 2014
WO	2013033167	A1	07 March 2013	AU	2012302042	B2	31 March 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/090060

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CN 103797011 A	14 May 2014
		AR 087753 A1	16 April 2014
		EP 2751104 A1	09 July 2014
		MX 2014002484 A	25 November 2014
		PL 2751104 T3	30 April 2020
		GT 201400034 A	19 February 2015
		UY 34301 A	05 April 2013
		CN 103797011 B	30 March 2016
		JP 2014525448 A	29 September 2014
		MX 339937 B	17 June 2016
		US 8569283 B2	29 October 2013
		US 2013059832 A1	07 March 2013
		PE 20140909 A1	20 July 2014
		US 2014031333 A1	30 January 2014
		CO 6900141 A2	20 March 2014
		ZA 201401175 B	28 January 2015
		SG 2014014369 A	26 September 2014
		CA 2845169 A1	07 March 2013
		TW 201313717 A	01 April 2013
		MA 35460 B1	01 September 2014
		JP 6134319 B2	24 May 2017
		CU 20140024 A7	24 April 2014
		CR 20140107 A	02 May 2014
		IL 231227 D0	30 April 2014
		AP 201407493 A0	31 March 2014
		US 2014228347 A1	14 August 2014
		EA 026152 B1	31 March 2017
		BR 112014004560 A2	04 April 2017
		AU 2012302042 A1	17 April 2014
		EP 2751104 B1	25 September 2019
		US 9023839 B2	05 May 2015
		KR 20140075692 A	19 June 2014
		PT 2751104 T	16 December 2019
		PE 09092014 A1	20 July 2014
		CL 2014000492 A1	03 October 2014
		AP 201407493 D0	31 March 2014
		US 8754071 B2	17 June 2014
		EA 201490545 A1	30 July 2014
		KR 101962495 B1	26 March 2019
		TN 2014000068 A1	01 July 2015
		ES 2761332 T3	19 May 2020
WO	2013033203 A1	07 March 2013	
		CN 103930424 A	16 July 2014
		US 2015051206 A1	19 February 2015
		EA 201490539 A1	30 June 2014
		EP 2751105 A1	09 July 2014
		AU 2012302080 A1	17 April 2014
		BR 112014003963 A2	21 March 2017
		JP 2014525450 A	29 September 2014
		KR 20140071384 A	11 June 2014
		CA 2845791 A1	07 March 2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/090060

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2013033116	A1	07 March 2013	EP	2751103	A1	09 July 2014
				CA	2845785	A1	07 March 2013
				KR	20140071383	A	11 June 2014
				EA	201490537	A1	30 July 2014
				CN	104024254	A	03 September 2014
				US	2015011508	A1	08 January 2015
				AU	2012302176	A1	17 April 2014
				JP	2014525447	A	29 September 2014
				BR	112014004319	A2	14 March 2017

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 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 3/10	

(54)【発明の名称】 - カルボキサミドの結晶形態

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アン ハイ - テク パーク , ジンケ ロード 4 2 1 8

(72)発明者 コルディコウスキ , アンドレアス

スイス国 パーゼル 4 0 0 2 , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー

F ターム (参考) 4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK08 LL01 PP03
PP16 QQ08
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA15 GA16 MA01 MA04 MA34 MA52
NA03 ZA02 ZA34 ZA36 ZA42 ZA59 ZA66 ZA75 ZA89 ZA96 ZB13
ZB15 ZB26 ZC35