

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年8月20日(2020.8.20)

【公表番号】特表2019-524710(P2019-524710A)

【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-036

【出願番号】特願2019-500453(P2019-500453)

【国際特許分類】

C 0 7 D	413/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	15/10	(2006.01)
A 6 1 P	15/12	(2006.01)
A 6 1 P	15/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/20	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/30	(2006.01)
A 6 1 P	25/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	33/12	(2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 39/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 413/14 C S P
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 25/02 1 0 3
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 13/08
 A 6 1 P 13/10
 A 6 1 P 15/10
 A 6 1 P 15/12
 A 6 1 P 15/02
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 27/06
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/04

A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	33/12	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	1/06	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/506	

【手続補正書】

【提出日】令和2年7月6日(2020.7.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

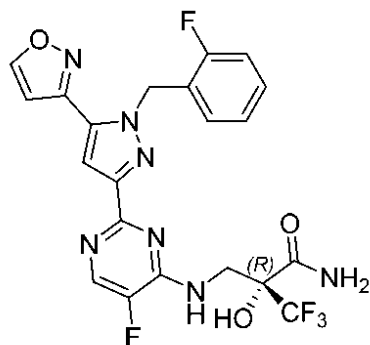
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 I

【化 1】



化合物I

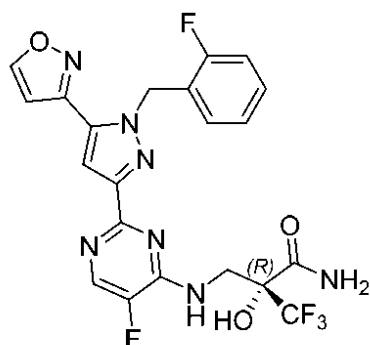
の結晶性遊離形態である形態Eであって：

(i) 7.4、18.8～19.3、21.1、24.8および25.5の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピーク、(ii) 7.4、13.9、15.1、16.3、17.6、18.8～19.3、21.1、22.3～22.5、24.8、25.5および27.1の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピーク、(iii) 図2または図6に示されるものと実質的に同様のXRPDスペクトル、(iv) 図10に示されるものと実質的に同様のFT-ラマンスペクトル、(v) 1690 cm⁻¹においてピーク最大値を示すIRスペクトル、(vi) 1515 cm⁻¹においてピーク最大値を示すIRスペクトル、または(vii) 1690および1515 cm⁻¹においてバンド極大を示すIRスペクトルにより特徴付けられる、前記形態E。

【請求項2】

化合物I

【化 2】



化合物I

の結晶性遊離形態である形態Aであって：

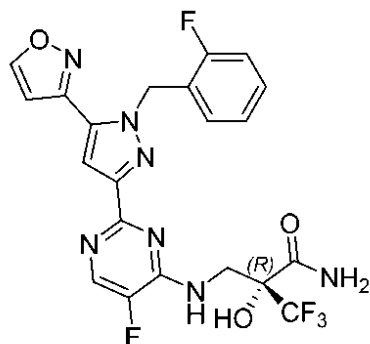
(i) 6.0、18.3、19.3、20.2および22.0の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピーク、(ii) 6.0、8.5、9.5、12.4～12.9、13.4、17.1、18.3、19.3、20.2、22.0、30.1および34.1の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピーク、(iii) 6.0、6.7、8.5、9.5、10.9、12.4～12.9、13.4、16.2、17.1、18.3、19.3、20.2、22.0、23.0、24.1～24.8、25.8、30.1および34.1の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピーク、(iv) 図2または図3Aに示されるものと実質的に同様のXRPDスペクトル、(v) 6.1 (80.81%の相対強度)、9.6 (40.35%)、12.6 (41.26%)、13.6 (43.19%)、18

、 4 (5 3 . 5 7 %) 、 1 9 . 4 (1 0 0 . 0 0 %) 、 2 0 . 3 (5 7 . 0 1 %) および 2 2 . 0 (5 6 . 6 4) の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(v i) 図 3 C に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトル、(v i i) 図 1 0 に示されるものと実質的に同様の F T - ラマンスペクトル、または (v i i i) 1 7 3 0 c m ⁻¹ においてバンド極大を示す I R スペクトルにより特徴付けられる、前記形態 A。

【請求項 3】

化合物 I

【化 3】



化合物 I

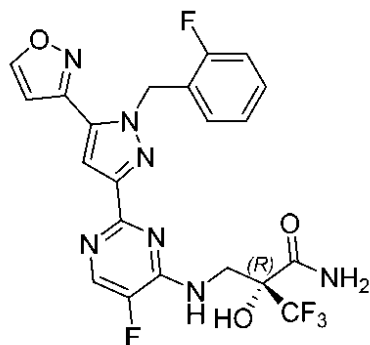
の結晶性遊離形態である形態 D であって：

(i) 1 8 . 8 の ° 2 における、X R P D スペクトル中のピーク、(i i) 1 7 . 1 、 1 8 . 1 、 1 8 . 8 、および 2 5 . 0 の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(i i i) 8 . 8 、 1 7 . 1 、 1 8 . 1 、 1 8 . 8 、および 2 5 . 0 の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(i v) 図 2 または図 5 A に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトル、(v) 4 . 7 (9 7 . 1 1 % の相対強度) 、 8 . 3 (6 4 . 0 4 %) 、 1 8 . 1 (8 0 . 9 7 %) 、 1 8 . 6 (1 0 0 . 0 0 %) 、および 2 6 . 8 (6 5 . 2 5) の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(v i) 図 5 C に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトル、(v i i) 図 1 0 に示されるものと実質的に同様の F T - ラマンスペクトル、(v i i i) 1 6 6 5 c m ⁻¹ においてバンド極大を示す I R スペクトル、(i x) 1 6 3 9 c m ⁻¹ においてバンド極大を示す I R スペクトル、(x) 9 6 8 c m ⁻¹ においてバンド極大を示す I R スペクトル、または (x i) 1 6 6 5 、 1 6 3 9 および 9 6 8 c m ⁻¹ においてバンド極大を示す I R スペクトルにより特徴付けられる、前記形態 D。

【請求項 4】

化合物 I

【化 4】



化合物 I

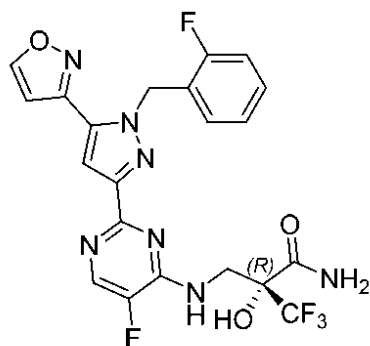
の結晶性遊離形態である形態 B であって：

(i) 18.8 ~ 19.1 の ° 2 における、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(i i) 8.8、16.4、17.2、18.8 ~ 19.1、20.1、および 21.1 ~ 21.6 の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(i i i) 8.8、10.6、12.6 ~ 13.0、14.6、16.4、17.2、18.8 ~ 19.1、20.1、21.1 ~ 21.6、24.5、25.3、27.0 ~ 27.5、28.9、29.8 および 30.5 の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(i v) 図 2 または図 4 A に示されるものと実質的に同様の XRPD スペクトル、(v) 図 4 C に示されるものと実質的に同様の XRPD スペクトル、(v i) 7.0 (44.44 % の相対強度)、8.9 (76.55 %)、17.4 (57.67 %)、19.1 (100.00 %)、20.3 (49.78 %)、21.8 (36.16 %)、および 25.5 (52.26 %) の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、(v i i) 図 10 に示されるものと実質的に同様の FT - ラマンスペクトル、または (v i i i) 1200 cm^{-1} においてピーク最大値を示す IR スペクトルにより特徴付けられる、前記形態 B。

【請求項 5】

化合物 I

【化 5】



化合物 I

の結晶性遊離形態である形態 F であって：

(i) 5.3 (100.00 % の相対強度)、8.6 (58.80 %)、16.4 (62.95 %)、および 19.0 (48.51 %) の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピーク、または (i i) 図 7 に示されるものと実質的に同様の XRPD スペクトルにより特徴付けられる、前記形態 F。

【請求項 6】

化合物 I

N[C@@H](C(F)(F)F)C(O)Nc1nc(F)cnc1-c2cc3c(n2)nc4ccccc4C3

の結晶性遊離形態である形態 G であって：

【請求項 7】

【請求項 8】

a. 粗製の化合物 I を、最低で 60 で MeOH に溶解して、溶液を得るステップと、
b. 溶液を濾過し、最低で 60 で濾液を加熱するステップと；
c. 濾液に水を添加して水溶液を形成し、水溶液を室温 (r t) に冷却するステップと

d. 水溶液を濾過し、濾液を真空下で乾燥するステップを含む方法。

【請求項 9】

(i) 下記ステップ：

a. 結晶性遊離形態である形態 E を、最低で 70 で酢酸エチルに溶解して、溶液を得るステップと、

b. 溶液を濾過し、得られた濾液を 20 ~ 25 で 16 時間にわたり攪拌して、スラリーを形成するステップと、

c. スラリーを、真空下で濃縮し、濾過し、乾燥するステップ

(i i) 下記ステップ：

a. 粗製の化合物 I を、最低で 70 で酢酸エチルに溶解して、溶液を得るステップと

b. 溶液を濾過し、得られた濾液を 20 ~ 25 で 16 時間にわたり攪拌して、スラリーを形成するステップと、

c. スラリーを、真空下で濃縮し、濾過し、乾燥するステップ

(i i i) 下記ステップ：

a. DMSO中の粗製の化合物Iを、最低で60℃で加熱して、溶液を形成ステップと

、

b . 水を添加して、スラリーを形成するステップと、

c . スラリーを濾過して、結晶性遊離形態である形態 A を単離するステップ、または
(i v) 下記ステップ :

a . 粗製の化合物 I を、ヘプタン、I P A C、エタノール、酢酸エチル、もしくはデカンまたはこれらの混合物から選択される溶媒中でスラリー化するステップと、

b . 1 4 ~ 3 0 時間、r t で攪拌するステップと、

c . スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップ

を含む方法。

【請求項 1 0】

化合物 I の結晶性遊離形態である形態 D を調製する方法であって、

(i) 下記ステップ :

a . 結晶性遊離形態である形態 E を、n - デカンと 1 4 5 ~ 1 5 5 で混合して、スラリーを得るステップと、

b . スラリーを、2 0 ~ 3 0 まで 1 時間にわたり冷却するステップと、

c . スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップ、または

(i i) 結晶性遊離形態である形態 F、形態 B、形態 E、形態 G、もしくは形態 H のいずれか 1 つ、またはこれらの混合物を、他物質を含まず、1 8 0 で加熱するステップ
 を含む方法。

【請求項 1 1】

化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B を調製する方法であって、

a . 粗製の化合物 I を、アセトニトリルと混合して、溶液を形成するステップと、

b . 溶液を濾過し、濾液を形成して、濾液を 7 0 ~ 7 5 で加熱するステップと、

c . 加熱された濾液に水を添加するステップと、

d . 5 2 ~ 6 2 に冷却して、スラリーを形成するステップと、

e . スラリーを、0 ~ 5 まで少なくとも 4 時間さらに冷却するステップと、

f . 冷却されたスラリーを濾過し、得られた濾液を真空下で乾燥するステップと

を含む方法。

【請求項 1 2】

化合物 I の結晶性遊離形態である形態 F を調製する方法であって、形態 A を、他物質を含まず、1 6 0 で加熱するステップを含む方法。

【請求項 1 3】

化合物 I の結晶性遊離形態である形態 G を調製する方法であって、

(i) 下記ステップ :

a . アセトン中の粗製の化合物 I を、室温で約 2 時間混合して、スラリーを形成するステップと、

b . スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップ、または

(i i) 下記ステップ

a . アセトン中の形態 H を、室温で約 2 時間攪拌して、スラリーを形成するステップと

、

b . スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップ

を含む方法。

【請求項 1 4】

化合物 I の結晶性遊離形態である形態 H を調製する方法であって、

a . 粗製の化合物 I を、アセトンと 4 5 ~ 5 0 で混合して、溶液を得るステップと、

b . 濾過し、冷却して、スラリーを形成するステップと、

c . スラリーを攪拌し、濾過し、真空下で乾燥するステップと

を含む方法。

【請求項 1 5】

化合物 I

N[C@@H](C(F)(F)F)C(O)Nc1nc(F)cnc1-c2cc3c(n2)nn(Cc4ccccc4F)c3

の塩酸塩の結晶性固体形態であって：

【請求項 16】

a. 結晶性遊離形態の形態Dを1 MのHClに懸濁させて、懸濁液を得るステップと、

c . i - P r O Hの前記懸濁液を、40 / 時間の加熱速度と5 / 時間の冷却速度で20 ~ 40 の間で温度循環を伴って攪拌するステップ

【請求項 17】

【請求項 18】

処置を必要とする対象における疾患、健康状態または障害を処置する方法において使用のための、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物 I の結晶性遊離形態または請求項 15 に記載の塩酸塩を含む医薬組成物、または請求項 17 に記載の医薬組成物であって、

疾患、健康状態または障害が：

・高血圧症および減少した冠血流に関連する障害；増加した急性および慢性の冠血圧；動脈性高血圧；心臓および腎臓の合併症に起因する血管障害；心臓疾患、脳卒中、大脳虚血または腎不全に起因する血管障害；抵抗性高血圧；糖尿病性高血圧；本態性高血圧；二次性高血圧；妊娠性高血圧；子癰前症；門脈圧亢進症；心筋梗塞；

・心不全、HFPEF、HFREF；急性および慢性のHF；より特異的な形態のHF；急性非代償性HF、右室不全、左室不全、総HF、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心欠損、心臓弁奇形を有するHF、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、複合心臓弁奇形；糖尿病性心不全；アルコール性心筋症または保管肥大型心筋症；拡張期HF、収縮期HF；急性期の既存の慢性HF（悪化HF）；拡張期または収縮期の機能障害；冠機能不全；不整脈；心室前負荷の減少；心肥大；心不全／心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能障害または傷害；心房および心室調律の妨害および伝導妨害；段階Ⅰ～ⅢⅢ（AVBⅠ～ⅢⅢ）の房室ブロック、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、多形性心室頻拍症、心房および心室性の期外収縮、AV接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、AV結節リエントリー性頻拍；ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群または急性冠症候群；ボクサー心筋症；心室性期外収縮；心筋症；がん誘発性心筋症；化学療法誘発性心毒性；

・血栓塞栓性障害および虚血；心筋虚血；梗塞；心筋梗塞；心臓発作；心筋機能不全；内皮機能障害；脳卒中；一過性脳虚血発作（TIA）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定な狭心症；冠攣縮または末梢動脈の攣縮；異型狭心症；プリンツメタル狭心症；心肥大；子癇前症；血栓形成性障害；虚血 - 再灌流傷害；臓器移植に関連する虚血 - 再灌流；肺移植（lung transplant）、肺移植（pulmonary transplant）、心臓移植、静脈グラフト不全症；外傷患者における保存血液置換（conserving blood substituent）に関連する虚血 - 再灌流；

・末梢血管疾患；末梢動脈疾患；末梢動脈閉塞性疾患；筋緊張亢進；レイノー症候群または現象（原発性および二次性）；レイノー病；重症下肢虚血；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞性クリーゼ；筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；血管漏出または浸透性の制御；腰部脊柱管狭窄；閉塞性血栓性血管炎；血栓性血管炎；末梢灌流妨害；動脈および静脈の血栓症；微量アルブミン尿；末梢性および自律神経ニューロパチー；糖尿病性神経障害疼痛；糖尿病性細小血管症；肝臓血管閉塞性障害；鎌状赤血球症における血管閉塞性クリーゼ；高血圧クリーゼ；

・浮腫；心不全が原因の腎性浮腫；

・アルツハイマー病；パーキンソン病；血管性認知症；血管性認知障害；脳血管攣縮；先天性筋無力症候群；くも膜下出血；外傷性脳損傷；外傷性脳損傷；軽度認知障害に起きるもの、加齢性の学習および記憶の障害、加齢性の記憶喪失、血管性認知症、頭部損傷、脳卒中、脳卒中後の認知症、外傷性頭部損傷後、集中の一般的妨害ならびに学習および記憶の問題を伴う小児における集中の妨害などの、認知障害後の知覚、集中能力、学習または記憶の履行の能力の改善；レビー小体型認知症；ピック症候群を含む前頭葉変性を伴う認知症；進行性核上性麻痺；皮質基底核変性を伴う認知症；筋萎縮性側索硬化症（ALS）；ハンチントン病；脱髄；多発性硬化症；視床変性；クロイツフェルト・ヤコブ認知症；HIV認知症；認知症またはコルサコフ精神病を伴う統合失調症；多系統萎縮症および他の形態のパーキンソニズムプラス；運動障害；神経保護；不安、緊張および抑うつまたは外傷後ストレス障害（PTSD）；双極性障害；統合失調症；CNS関連の性機能障害および睡眠障害；病学的摂食障害ならびに高級食糧および依存性薬物の使用；制御性脳灌流；片頭痛；脳梗塞（脳卒中（apoplexia cerebri））の予防および結果の制御；脳卒中、大脳虚血および頭部損傷の予防および結果の制御；CNS疾患に関連するニューロパチー；MSに関連する神経障害性疼痛；化学療法誘発性の神経障害性疼痛；带状疱疹に関連する神経障害性疼痛；脊椎外科手術に関連する神経障害性疼痛；

・ショック；心原性ショック；敗血症；敗血症性ショック；アナフィラキシーショック；動脈瘤；白血球活性化の制御；血小板凝集の抑制または調節；多臓器機能障害症候群（MODS）；多臓器不全（MOF）；

・肺性／呼吸状態：肺高血圧（PH）；肺動脈性高血圧（PAH）、および関連する肺血管性再構築；局在性血栓症および右心肥大の形態における血管性再構築；肺性筋緊張亢進；原発性肺高血圧；二次性肺高血圧；家族性肺高血圧；孤発性肺高血圧；前毛細血管肺高血圧；特発性肺高血圧；他の形態のPH；左室疾患、HIV、SCD、血栓塞栓症（CTEPH）、サルコイドーシス、COPD、肺線維症、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、急性肺傷害、1アンチトリプシン欠損症（AATD）、肺気腫、喫煙誘発性の気腫および嚢胞性線維症（CF）に関連するPH；血栓性肺動脈症；多因性肺動脈症；嚢胞性線維症；気管支収縮または肺性気管支収縮；急性呼吸器症候群；肺線維症、肺移植；喘息性疾患；

・左室機能障害、低酸素血症、WHO群I、II、III、IVおよびVの高血圧、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞症、肺性血管炎、膠原病性血管疾患、先天性心疾患、肺静脈圧上昇、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺泡低換気障害、高高度への慢性曝露、新生児肺疾患、肺泡毛細血管異形成、鎌状赤血球症、他の血液凝固障害、慢性血栓塞栓症、肺塞栓症に関連するかまたは関する肺高血圧；腫瘍、寄生虫または異物が原因の肺塞栓症；結

合組織疾患、ループス、ループス腎炎、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気腫、慢性気管支炎、肺毛細血管腫症、組織球症X、リンパ管腫症、圧縮肺血管 (compressed pulmonary vessels) ; 腺症、腫瘍または線維化性縦隔炎が原因の圧縮肺血管 ;

- ・動脈硬化性疾患または状態 : アテローム性動脈硬化症 ; 内皮傷害、血小板および単球の接着および凝集、平滑筋の増殖または遊走に関連するアテローム性動脈硬化症 ; 再狭窄 ; 血栓溶解療法、経皮経管血管形成術 (PTA)、経管冠動脈形成術 (PTCA)、心臓移植、バイパス手術または炎症過程後に発達した再狭窄 ;

- ・微小血管および大血管の損傷 (血管炎) ; 増加したレベルのフィブリノーゲンおよび低密度のDLID ; 増加した濃度のプラスミノーゲン活性化因子阻害剤1 (PA-1) ;

- ・メタボリックシンドローム ; 代謝性疾患またはメタボリックシンドロームに関連する疾患 : 肥満 ; 過剰皮下脂肪 ; 過剰体脂肪蓄積 ; 糖尿病 ; 高血圧症 ; 脂質関連障害、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、減少した高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-コレステロール)、中程度に上昇した低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-コレステロール) レベル、高トリグリセリド血症、高グリセリド血症、低リポタンパク質貧血、シトステロール血症、脂肪肝疾患、アルコール性脂肪肝疾患 (AFLD)、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、肝炎 ; 子癇前症 ; 多発性腎臓疾患進行 ; 肝脂肪変性または肝臓中の異常な脂質蓄積、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) ; 心臓、腎臓または筋肉の脂肪変性 ; アルファベータリポタンパク血症 ; シトステロール血症 ; 黄色腫症 ; タンジール病 ; 高アンモニア血症および関連疾患 ; 肝性脳症 ; 他の中毒性脳症 ; ライ症候群 ;

- ・性的、婦人科および泌尿器科の状態の障害 : 勃起機能障害 ; インポテンス ; 早漏 ; 女性性機能障害 ; 女性性的刺激機能障害 ; 低機能性的刺激障害 ; 陰萎縮 ; 性交疼痛症 ; 萎縮性陰炎 ; 良性前立腺肥大 (BPH)、前立腺肥大、前立腺腫大 ; 膀胱下尿道閉塞 ; 膀胱痛症候群 (BPS) ; 間質性膀胱炎 (IC) ; 過活動膀胱 ; 神経因性膀胱および失禁 ; 糖尿病性腎症 ; 原発性および二次性の月経困難症 ; 下部尿路症候群 (LUTS) ; 子宮内膜症 ; 骨盤痛 ; 男性および女性の泌尿生殖器系の臓器の良性および悪性の疾患 ;

- ・慢性腎臓疾患 ; 急性および慢性の腎機能不全 ; 急性および慢性の腎不全 ; ループス腎炎 ; 根本的なまたは関連する腎臓疾患 : 低灌流、透析中の低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化症、尿細管間質障害、腎障害疾患、原発性および先天性的腎臓疾患、腎炎 ; 異常に減少したクレアチニンおよびまたは水分排出により特徴付けられる疾患 ; 尿素、窒素、カリウムおよび / またはクレアチニンの異常に増加した血液濃度により特徴付けられる疾患 ; 腎臓酵素の変化した活性により特徴付けられる疾患、グルタミル合成酵素の変化した活性により特徴付けられる疾患 ; 変化した尿浸透圧または尿量により特徴付けられる疾患 ; 増加した微量アルブミン尿により特徴付けられる疾患、顕性アルブミン尿により特徴付けられる疾患 ; 糸球体および細動脈の病変、尿細管拡大、高リン血症および / または透析の必要により特徴付けられる疾患 ; 腎機能不全の続発症 ; 肺水腫関連の腎機能不全 ; HF関連の腎機能不全 ; 尿毒症または貧血関連の腎機能不全 ; 電解質異常 (ヘルカレミア、低ナトリウム血症) ; 骨および炭水化物代謝の妨害 ; 急性腎臓傷害 ;

- ・緑内障、網膜症および糖尿病性網膜症などの眼の疾患または障害 ;

または疾患、健康状態または障害が、鎌状赤血球症、好ましくは鎌状赤血球貧血 ;

または疾患、健康状態または障害が、血管閉塞性クリーゼ、好ましくは鎌状赤血球症の血管閉塞性クリーゼ ;

から選択される、医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0317

【補正方法】変更

【補正の内容】

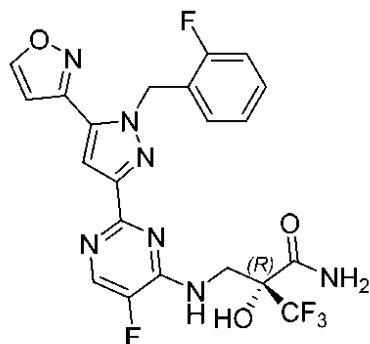
【 0 3 1 7 】

[00276]本発明のいくつかの態様および実施形態が、本明細書に記載され、かつ示されるが、代替の態様および実施形態が、同一の目標を成し遂げるために、当業者により変えられ得る。したがって、本開示および添付の特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨および範囲内に入るように、全てのそのようなさらなる、かつ代替的な態様および実施形態を包含することが目的とされる。

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

[1]

【化 3 2 - 1】



化合物 I

の結晶性固体形態。

[2] 形態 A、形態 B、形態 D、形態 E、形態 F、形態 H または形態 G から選択される結晶性遊離形態である、[1] に記載の結晶性固体形態。

[3] 塩酸塩である、[1] に記載の結晶性固体形態。

[4] 7 . 4、18 . 8 ~ 19 . 3、21 . 1、24 . 8 および 25 . 5 の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E。

[5] 7 . 4、13 . 9、15 . 1、16 . 3、17 . 6、18 . 8 ~ 19 . 3、21 . 1、22 . 3 ~ 22 . 5、24 . 8、25 . 5 および 27 . 1 の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[4] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E。

[6] 図 2 または図 6 に示されるものと実質的に同様の XRPD スペクトルにより特徴付けられる、[2] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E。

[7] 図 10 に示されるものと実質的に同様の FT - ラマンスペクトルにより特徴付けられる、[2] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E。

[8] 1690 cm⁻¹ においてピーク最大値を示す IR スペクトルにより特徴付けられる、[2] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E。

[9] 1515 cm⁻¹ においてピーク最大値を示す IR スペクトルにより特徴付けられる、[2] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E。

[10] 1690 および 1515 cm⁻¹ においてバンド極大を示す IR スペクトルにより特徴付けられる、[2] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E。

[11] 6 . 0、18 . 3、19 . 3、20 . 2 および 22 . 0 の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 A。

[12] 6 . 0、8 . 5、9 . 5、12 . 4 ~ 12 . 9、13 . 4、17 . 1、18 . 3、19 . 3、20 . 2、22 . 0、30 . 1 および 34 . 1 の ° 2 から選択される、XRPD スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[11] に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 A。

[13] 6 . 0、6 . 7、8 . 5、9 . 5、10 . 9、12 . 4 ~ 12 . 9、13 . 4

、16.2、17.1、18.3、19.3、20.2、22.0、23.0、24.1
～24.8、25.8、30.1および34.1の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[12]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態A。

[14] 図2または図3Aに示されるものと実質的に同様のXRPDスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態A。

[15] 6.1(80.81%の相対強度)、9.6(40.35%)、12.6(41.26%)、13.6(43.19%)、18.4(53.57%)、19.4(100.00%)、20.3(57.01%)および22.0(56.64)の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態A。

[16] 図3Cに示されるものと実質的に同様のXRPDスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態A。

[17] 図10に示されるものと実質的に同様のFT-ラマンスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態A。

[18] 1730 cm^{-1} においてバンド極大を示すIRスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態A。

[19] 40 および75%の相対湿度の安定性条件下で14か月間保管された時、本質的に変化しないXRPDトレースを示すことにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態A。

[20] 18.8の°2 における、XRPDスペクトル中のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[21] 17.1、18.1、18.8、および25.0の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[20]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[22] 8.8、17.1、18.1、18.8、および25.0の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[21]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[23] 図2または図5Aに示されるものと実質的に同様のXRPDスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[24] 4.7(97.11%の相対強度)、8.3(64.04%)、18.1(80.97%)、18.6(100.00%)、および26.8(65.25)の°2 から選択される、XRPDスペクトル中の1つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[25] 図5Cに示されるものと実質的に同様のXRPDスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[26] 図10に示されるものと実質的に同様のFT-ラマンスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[27] 1665 cm^{-1} においてバンド極大を示すIRスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[28] 1639 cm^{-1} においてバンド極大を示すIRスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[29] 968 cm^{-1} においてバンド極大を示すIRスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[30] 1665、1639および968 cm^{-1} においてバンド極大を示すIRスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[31] 40 および75%の相対湿度の安定性条件下で14か月間保管された時、本質的に変化しないXRPDトレースを示すことにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物Iの結晶性遊離形態である形態D。

[32] 18.8～19.1の°2 における、XRPDスペクトル中の1つまたは複

数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[3 3] 8 . 8、1 6 . 4、1 7 . 2、1 8 . 8 ~ 1 9 . 1、2 0 . 1、および 2 1 . 1 ~ 2 1 . 6 の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[3 2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[3 4] 8 . 8、1 0 . 6、1 2 . 6 ~ 1 3 . 0、1 4 . 6、1 6 . 4、1 7 . 2、1 8 . 8 ~ 1 9 . 1、2 0 . 1、2 1 . 1 ~ 2 1 . 6、2 4 . 5、2 5 . 3、2 7 . 0 ~ 2 7 . 5、2 8 . 9、2 9 . 8 および 3 0 . 5 の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[3 3]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[3 5] 図 2 または図 4 A に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[3 6] 7 . 0 (4 4 . 4 4 % の相対強度)、8 . 9 (7 6 . 5 5 %)、1 7 . 4 (5 7 . 6 7 %)、1 9 . 1 (1 0 0 . 0 0 %)、2 0 . 3 (4 9 . 7 8 %)、2 1 . 8 (3 6 . 1 6 %)、および 2 5 . 5 (5 2 . 2 6) の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[3 7] 図 4 C に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[3 8] 図 1 0 に示されるものと実質的に同様の F T - ラマンスペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[3 9] 1200 cm^{-1} においてピーク最大値を示す I R スペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[4 0] 4 0 および 7 5 % の相対湿度の安定性条件下で 1 4 か月間保管された時、本質的に変化しない X R P D トレースを示すことにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B。

[4 1] 5 . 3 (1 0 0 . 0 0 % の相対強度)、8 . 6 (5 8 . 8 0 %)、1 6 . 4 (6 2 . 9 5 %)、および 1 9 . 0 (4 8 . 5 1 %) の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 F。

[4 2] 図 7 に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 F。

[4 3] 1 0 . 7 (5 5 . 4 7 % の相対強度)、1 3 . 9 (4 2 . 4 7 %)、1 8 . 3 3 (1 0 0 . 0 0 %)、および 2 1 . 6 (4 0 . 7 3 %) の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 G。

[4 4] 図 8 に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 G。

[4 5] 5 . 7 7 (8 9 . 2 2 % の相対強度)、6 . 3 9 (1 0 0 . 0 0 %)、9 . 1 (8 4 . 1 7 %)、および 1 8 . 5 (6 7 . 0 4 %) の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 H。

[4 6] 5 . 7 7 (8 9 . 2 2 % の相対強度)、6 . 3 9 (1 0 0 . 0 0 %)、9 . 1 (8 4 . 1 7 %)、1 8 . 5 (6 7 . 0 4 %)、および 1 8 . 8 3 (6 7 . 0 4 %) の ° 2 から選択される、X R P D スペクトル中の 1 つまたは複数のピークにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 H。

[4 7] 図 9 に示されるものと実質的に同様の X R P D スペクトルにより特徴付けられる、[2]に記載の化合物 I の結晶性遊離形態である形態 H。

[4 8] 2 5 6 の融点により特徴付けられる、[3]に記載の塩酸塩。

[4 9] p H 1 . 4 における 0 . 5 m g / m L の水溶解度により特徴付けられる、[3]

に記載の塩酸塩。

[5 0] 図 1 1 に示されるものと実質的に同様の X R P D パターンにより特徴付けられる、[3] に記載の塩酸塩。

[5 1] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 E を調製する方法であって、

a . 粗製の化合物 I を、最低で 6 0 で M e O H に溶解して、溶液を得るステップと、
b . 溶液を濾過し、最低で 6 0 で濾液を加熱するステップと；

c . 濾液に水を添加して水溶液を形成し、水溶液を室温 (r t) に冷却するステップと

、
d . 水溶液を濾過し、濾液を真空下で乾燥するステップと

を含む方法。

[5 2] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 A を調製する方法であって、

a . 結晶性遊離形態である形態 E を、最低で 7 0 で酢酸エチルに溶解して、溶液を得るステップと、

b . 溶液を濾過し、得られた濾液を 2 0 ~ 2 5 で 1 6 時間にわたり攪拌して、スラリーを形成するステップと、

c . スラリーを、真空下で濃縮し、濾過し、乾燥するステップと

を含む方法。

[5 3] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 A を調製する方法であって、

a . 粗製の化合物 I を、最低で 7 0 で酢酸エチルに溶解して、溶液を得るステップと

、
b . 溶液を濾過し、得られた濾液を 2 0 ~ 2 5 で 1 6 時間にわたり攪拌して、スラリーを形成するステップと、

c . スラリーを、真空下で濃縮し、濾過し、乾燥するステップと

を含む方法。

[5 4] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 A を調製する方法であって、

a . D M S O 中の粗製の化合物 I を、最低で 6 0 で加熱して、溶液を形成ステップと

、
b . 水を添加して、スラリーを形成するステップと、

c . スラリーを濾過して、結晶性遊離形態である形態 A を単離するステップと

を含む方法。

[5 5] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 A を調製する方法であって、

a . 粗製の化合物 I を、ヘプタン、I P A C、エタノール、酢酸エチル、もしくはデカンまたはこれらの混合物から選択される溶媒中でスラリー化するステップと、

b . 1 4 ~ 3 0 時間、r t で攪拌するステップと、

c . スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップと

を含む方法。

[5 6] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 D を調製する方法であって、

a . 結晶性遊離形態である形態 E を、n - デカンと 1 4 5 ~ 1 5 5 で混合して、スラリーを得るステップと、

b . スラリーを、2 0 ~ 3 0 まで 1 時間にわたり冷却するステップと、

c . スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップと

を含む方法。

[5 7] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 D を調製する方法であって、結晶性遊離形態である形態 F、形態 B、形態 E、形態 G、もしくは形態 H のいずれか 1 つ、またはこれらの混合物を、他物質を含まず、1 8 0 で加熱するステップを含む方法。

[5 8] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 B を調製する方法であって、

a . 粗製の化合物 I を、アセトニトリルと混合して、溶液を形成するステップと、

b . 溶液を濾過し、濾液を形成して、濾液を 7 0 ~ 7 5 で加熱するステップと、

c . 加熱された濾液に水を添加するステップと、

d . 5 2 ~ 6 2 に冷却して、スラリーを形成するステップと、

e. スラリーを、0 ~ 5 まで少なくとも4時間さらに冷却するステップと、
f. 冷却されたスラリーを濾過し、得られた濾液を真空下で乾燥するステップとを含む方法。

[5 9] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 F を調製する方法であって、形態 A を、他物質を含まず、160 で加熱するステップを含む方法。

[6 0] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 G を調製する方法であって、
a. アセトン中の粗製の化合物 I を、室温で約2時間混合して、スラリーを形成するステップと、
b. スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップとを含む方法。

[6 1] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 G を調製する方法であって、
a. アセトン中の形態 H を、室温で約2時間撪拌して、スラリーを形成するステップと；
b. スラリーを濾過し、真空下で乾燥するステップとを含む方法。

[6 2] 化合物 I の結晶性遊離形態である形態 H を調製する方法であって、
a. 粗製の化合物 I を、アセトンと45 ~ 50 で混合して、溶液を得るステップと、
b. 濾過し、冷却して、スラリーを形成するステップと、
c. スラリーを撪拌し、濾過し、真空下で乾燥するステップとを含む方法。

[6 3] [2] に記載の化合物の I 結晶性遊離形態または [3] に記載の塩酸塩、および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤または担体を含む医薬組成物。

[6 4] [1]、[2] または [3] のいずれかに記載の化合物 I の結晶性固体形態を含む医薬剤形。

[6 5] 処置を必要とする対象における疾患、健康状態または障害を処置する方法であって、治療有効量の、[1] ~ [5 0] のいずれかに記載の化合物 I の結晶性固体形態、または [6 3] に記載の医薬組成物、または [6 4] に記載の医薬剤形を、処置を必要とする対象に投与することを含み、疾患、健康状態または障害が：

- ・高血圧症および減少した冠血流に関連する障害；増加した急性および慢性の冠血圧；動脈性高血圧；心臓および腎臓の合併症に起因する血管障害；心臓疾患、脳卒中、大脳虚血または腎不全に起因する血管障害；抵抗性高血圧；糖尿病性高血圧；本態性高血圧；二次性高血圧；妊娠性高血圧；子癇前症；門脈圧亢進症；心筋梗塞；

- ・心不全、H F P E F、H F R E F；急性および慢性の H F；より特異的な形態の H F：急性非代償性 H F、右室不全、左室不全、総 H F、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心欠損、心臓弁奇形を有する H F、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、複合心臓弁奇形；糖尿病性心不全；アルコール性心筋症または保管肥大型心筋症；拡張期 H F、収縮期 H F；急性期の既存の慢性 H F（悪化 H F）；拡張期または収縮期の機能障害；冠機能不全；不整脈；心室前負荷の減少；心肥大；心不全 / 心腎症候群；門脈圧亢進症；内皮機能障害または傷害；心房および心室調律の妨害および伝導妨害；段階 I ~ I I I（A V B I ~ I I I）の房室ブロック、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、多形性心室頻拍症、心房および心室性の期外収縮、A V 接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、A V 結節リエントリー性頻拍；ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群または急性冠症候群；ボクサー心筋症；心室性期外収縮；心筋症；がん誘発性心筋症；化学療法誘発性心毒性；

- ・血栓塞栓性障害および虚血；心筋虚血；梗塞；心筋梗塞；心臓発作；心筋機能不全；内皮機能障害；脳卒中；一過性脳虚血発作（T I A）；閉塞性血栓性血管炎；安定または不安定な狭心症；冠攣縮または末梢動脈の攣縮；異型狭心症；プリンツメタル狭心症；心肥大；子癇前症；血栓形成性障害；虚血 - 再灌流傷害；臓器移植に関連する虚血 - 再灌流；肺移植（lung transplant）、肺移植（pulmonary tran

s p l a n t)、心臓移植、静脈グラフト不全症；外傷患者における保存血液置換 (c o n s e r v i n g b l o o d s u b s t i t u e n t) に関連する虚血 - 再灌流；

- ・末梢血管疾患；末梢動脈疾患；末梢動脈閉塞性疾患；筋緊張亢進；レイノー症候群または現象（原発性および二次性）；レイノー病；重症下肢虚血；末梢塞栓症；間欠性跛行；血管閉塞性クリーゼ；筋ジストロフィー、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー；微小循環異常；血管漏出または浸透性の制御；腰部脊柱管狭窄；閉塞性血栓性血管炎；血栓性血管炎；末梢灌流妨害；動脈および静脈の血栓症；微量アルブミン尿；末梢性および自律神経ニューロパチー；糖尿病性神経障害疼痛；糖尿病性細小血管症；肝臓血管閉塞性障害；鎌状赤血球症における血管閉塞性クリーゼ；高血圧クリーゼ；

- ・浮腫；心不全が原因の腎性浮腫；

- ・アルツハイマー病；パーキンソン病；血管性認知症；血管性認知障害；脳血管攣縮；先天性筋無力症候群；くも膜下出血；外傷性脳損傷；外傷性脳損傷；軽度認知障害に起きるもの、加齢性の学習および記憶の障害、加齢性の記憶喪失、血管性認知症、頭部損傷、脳卒中、脳卒中後の認知症、外傷性頭部損傷後、集中の一般的妨害ならびに学習および記憶の問題を伴う小児における集中の妨害などの、認知障害後の知覚、集中能力、学習または記憶の履行の能力の改善；レビー小体型認知症；ピック症候群を含む前頭葉変性を伴う認知症；進行性核上性麻痺；皮質基底核変性を伴う認知症；筋萎縮性側索硬化症 (A L S)；ハンチントン病；脱髄；多発性硬化症；視床変性；クロイツフェルト・ヤコブ認知症；H I V 認知症；認知症またはコルサコフ精神病を伴う統合失調症；多系統萎縮症および他の形態のパーキンソニズムプラス；運動障害；神経保護；不安、緊張および抑うつまたは外傷後ストレス障害 (P T S D)；双極性障害；統合失調症；C N S 関連の性機能障害および睡眠障害；病理学的摂食障害ならびに高級食糧および依存性薬物の使用；制御性脳灌流；片頭痛；脳梗塞 (脳卒中 (a p o p l e x i a c e r e b r i)) の予防および結果の制御；脳卒中、大脳虚血および頭部損傷の予防および結果の制御；C N S 疾患に関連するニューロパチー；M S に関連する神経障害性疼痛；化学療法誘発性の神経障害性疼痛；帯状疱疹に関連する神経障害性疼痛；脊椎外科手術に関連する神経障害性疼痛；

- ・ショック；心原性ショック；敗血症；敗血症性ショック；アナフィラキシーショック；動脈瘤；白血球活性化の制御；血小板凝集の抑制または調節；多臓器機能障害症候群 (M O D S)；多臓器不全 (M O F)；

- ・肺性 / 呼吸状態：肺高血圧 (P H)；肺動脈性高血圧 (P A H)、および関連する肺血管性再構築；局在性血栓症および右心肥大の形態における血管性再構築；肺性筋緊張亢進；原発性肺高血圧；二次性肺高血圧；家族性肺高血圧；孤発性肺高血圧；前毛細血管肺高血圧；特発性肺高血圧；他の形態の P H；左室疾患、H I V、S C D、血栓塞栓症 (C T E P H)、サルコイドーシス、C O P D、肺線維症、急性呼吸促迫症候群 (A R D S)、急性肺傷害、1 アンチトリプシン欠損症 (A A T D)、肺気腫、喫煙誘発性の気腫および嚢胞性線維症 (C F) に関連する P H；血栓性肺動脈症；多因性肺動脈症；嚢胞性線維症；気管支収縮または肺性気管支収縮；急性呼吸器症候群；肺線維症、肺移植；喘息性疾患；

- ・左室機能障害、低酸素血症、W H O 群 I、I I、I I I、I V および V の高血圧、僧帽弁疾患、収縮性心膜炎、大動脈弁狭窄、心筋症、縦隔線維症、肺線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞症、肺性血管炎、膠原病性血管疾患、先天性心疾患、肺静脈圧上昇、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、睡眠時無呼吸、肺泡低換気障害、高高度への慢性曝露、新生児肺疾患、肺泡毛細血管異形成、鎌状赤血球症、他の血液凝固障害、慢性血栓塞栓症、肺塞栓症に関連するかまたは関する肺高血圧；腫瘍、寄生虫または異物が原因の肺塞栓症；結合組織疾患、ループス、ループス腎炎、住血吸虫症、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気腫、慢性気管支炎、肺毛細血管腫症、組織球症 X、リンパ管腫症、圧縮肺血管 (c o m p r e s s e d p u l m o n a r y v e s s e l s)；腺症、腫瘍または線維化性縦隔炎が原因の圧縮肺血管；

- ・動脈硬化性疾患または状態：アテローム性動脈硬化症；内皮傷害、血小板および単球

の接着および凝集、平滑筋の増殖または遊走に関連するアテローム性動脈硬化症；再狭窄；血栓溶解療法、経皮経管血管形成術（PTA）、経管冠動脈形成術（PTCA）、心臓移植、バイパス手術または炎症過程後に発達した再狭窄；

- ・微小血管および大血管の損傷（血管炎）；増加したレベルのフィブリノーゲンおよび低密度のLDL；増加した濃度のプラスミノーゲン活性化因子阻害剤1（PAI-1）；

- ・メタボリックシンドローム；代謝性疾患またはメタボリックシンドロームに関連する疾患：肥満；過剰皮下脂肪；過剰体脂肪蓄積；糖尿病；高血圧症；脂質関連障害、高脂血症、脂質異常症、高コレステロール血症、減少した高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-コレステロール）、中程度に上昇した低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-コレステロール）レベル、高トリグリセリド血症、高グリセリド血症、低リポタンパク質貧血、シトステロール血症、脂肪肝疾患、アルコール性脂肪肝疾患（ALD）、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、肝炎；子癇前症；多発性腎臓疾患進行；肝脂肪変性または肝臓中の異常な脂質蓄積、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）；心臓、腎臓または筋肉の脂肪変性；アルファベータリポタンパク血症；シトステロール血症；黄色腫症；タンジール病；高アンモニア血症および関連疾患；肝性脳症；他の中毒性脳症；ライ症候群；

- ・性的、婦人科および泌尿器科の状態の障害：勃起機能障害；インポテンス；早漏；女性性機能障害；女性性的刺激機能障害；低機能性的刺激障害；陰萎縮；性交疼痛症；萎縮性陰炎；良性前立腺肥大（BPH）、前立腺肥大、前立腺腫大；膀胱下尿道閉塞；膀胱痛症候群（BPS）；間質性膀胱炎（IC）；過活動膀胱；神経因性膀胱および失禁；糖尿病性腎症；原発性および二次性の月経困難症；下部尿路症候群（LUTS）；子宮内膜症；骨盤痛；男性および女性の泌尿生殖器系の臓器の良性および悪性の疾患；

- ・慢性腎臓疾患；急性および慢性の腎機能不全；急性および慢性の腎不全；ループス腎炎；根本的なまたは関連する腎臓疾患：低灌流、透析中の低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化症、尿細管間質障害、腎障害疾患、原発性および先天性的腎臓疾患、腎炎；異常に減少したクレアチニンおよびまたは水分排出により特徴付けられる疾患；尿素、窒素、カリウムおよび/またはクレアチニンの異常に増加した血液濃度により特徴付けられる疾患；腎臓酵素の変化した活性により特徴付けられる疾患、グルタミル合成酵素の変化した活性により特徴付けられる疾患；変化した尿浸透圧または尿量により特徴付けられる疾患；増加した微量アルブミン尿により特徴付けられる疾患、顕性アルブミン尿により特徴付けられる疾患；糸球体および細動脈の病変、尿細管拡大、高リン血症および/または透析の必要により特徴付けられる疾患；腎機能不全の続発症；肺水腫関連の腎機能不全；HF関連の腎機能不全；尿毒症または貧血関連の腎機能不全；電解質異常（ヘルカレミア、低ナトリウム血症）；骨および炭水化物代謝の妨害；急性腎臓傷害；

- ・緑内障、網膜症および糖尿病性網膜症などの眼の疾患または障害から選択される、方法。

[66] 処置を必要とする対象における疾患、健康状態または障害を処置する方法であって、治療有効量の、[1]～[50]のいずれかに記載の化合物Iの結晶性固体形態、または[63]に記載の医薬組成物、または[64]に記載の医薬剤形を、処置を必要とする対象に投与することを含み、疾患、健康状態または障害が：

- ・心筋炎症（心筋炎）；慢性心筋炎；急性心筋炎；ウイルス性心筋炎；

- ・血管炎；脾炎；腹膜炎；リウマチ様疾患；

- ・腎臓の炎症性疾患；免疫学的腎臓疾患：腎臓移植拒絶反応、免疫複合体誘発性の腎臓疾患、毒素誘発性の腎症、造影剤誘発性の腎症；糖尿病性および非糖尿病性の腎症、腎盂腎炎、腎嚢胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化症およびネフローゼ症候群；

- ・慢性間質性炎症、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎（UC）；

- ・炎症性皮膚疾患；

- ・眼の炎症性疾患、眼瞼炎、ドライアイ症候群、およびシェーグレン症候群；眼線維症から選択される、方法。

[6 7] 処置を必要とする対象における疾患、健康状態または障害を処置する方法であって、治療有効量の、[1] ~ [5 0] のいずれかに記載の化合物 I の結晶性固体形態、または [6 3] に記載の薬学的に許容されるその塩、医薬組成物、または [6 4] に記載の医薬剤形を、処置を必要とする対象に投与することを含み、疾患、健康状態または障害が：糖尿病性の創傷または潰瘍の治癒；微小血管灌流改良；傷害に続くかまたは周術期ケアにおける炎症性応答に対抗する微小血管灌流改良；裂肛；糖尿病性潰瘍；糖尿病性足部潰瘍；骨治癒機転；破骨細胞性骨吸収および再構築；ならびに新骨形成から選択される、方法。

[6 8] 処置を必要とする対象における疾患、健康状態または障害を処置する方法であって、治療有効量の、[1] ~ [5 0] のいずれかに記載の化合物 I の結晶性固体形態、または [6 3] に記載の医薬組成物、または [6 4] に記載の医薬剤形を、処置を必要とする対象に投与することを含み、疾患、健康状態または障害が：

- ・泌尿生殖器系または腎臓障害：糖尿病性腎症；慢性腎臓疾患または腎機能不全に起因する腎線維症および腎不全；蓄積 / 沈着および組織傷害が原因の腎線維症および腎不全；腎硬化症；進行性硬化症；糸球体腎炎；巣状分節性糸球体硬化症；ネフローゼ症候群；前立腺肥大；腎臓線維症；間質性腎線維症；

- ・肺系統障害：肺線維症；特発性肺線維症；嚢胞性線維症；進行性塊状線維症；肺に影響を及ぼす進行性塊状線維症；

- ・心臓に影響を及ぼす障害：心内膜心筋線維症；陳旧性心筋梗塞；心房線維症；心臓間質性線維症；心臓再構築および線維症；心肥大；

- ・肝臓および関連する臓器の障害：肝臓硬化症または肝硬変；慢性肝臓疾患に関連する肝硬変；肝線維症；肝星細胞活性化；NASH；肝線維性コラーゲンおよび総コラーゲン蓄積；壊死性炎症性および / または免疫学的起源の肝臓疾患；原発性胆汁性肝硬変；原発性硬化性胆管炎；他の胆汁うっ滞性肝臓疾患；肉芽腫性肝臓疾患に関連するもの、肝悪性腫瘍、妊娠の肝内胆汁うっ滞、肝炎、敗血症、薬物または毒素、移植片対宿主病、肝臓移植後、総胆管結石、胆管腫瘍、膵癌、ミリッツィ症候群、AIDS胆管症または寄生虫；住血吸虫症；肝細胞癌；

- ・消化器系疾患または障害：クローン病；潰瘍性大腸炎；消化器の硬化症；アカラシア；

- ・皮膚または眼の疾患：腎性線維症；増殖性硝子体網膜症；糖尿病性網膜症；眼線維症；

- ・線維性局所的または皮膚の障害もしくは状態；真皮性線維症；強皮症、皮膚線維症；モルフェア；肥厚性瘢痕；母斑；ケロイド；サルコイド；肉芽腫；

- ・神経系に影響を及ぼす疾患：筋萎縮性側索硬化症（ALS）；海馬硬化症、多発性硬化症（MS）；巣状硬化症；原発性側索硬化症；

- ・骨の疾患；骨硬化症；

- ・耳硬化症；他の聴覚疾患または障害；難聴、部分的または全体的な聴力損失；部分的または全体的な聴覚喪失；耳鳴；騒音性聴力損失；

- ・自己免疫、炎症または線維症を含む他の疾患：強皮症；局在性強皮症または限局性強皮症；縦隔線維症；線維症縦隔炎；骨髓線維症；後腹膜線維症；関節線維症；ペロニー病；デュピュイトラン拘縮；硬化性苔癬；いくつかの形態の癒着性関節包炎；アテローム性動脈硬化症；結節性硬化症；全身性硬化症；多発性筋炎；皮膚筋炎；多発性軟骨炎；好酸球性筋膜炎；全身性エリテマトーデスまたはループス；骨髓線維症（bone marrow fibrosis）、骨髓線維症（myelofibrosis）または骨骨髓線維症；サルコイドーシス；子宮筋腫；子宮内膜症から選択される、方法。

[6 9] 処置を必要とする対象における疾患、健康状態または障害を処置する方法であって、治療有効量の、[1] ~ [5 0] のいずれかに記載の化合物 I の結晶性固体形態、または [6 3] に記載の医薬組成物、または [6 4] に記載の医薬剤形を、処置を必要とする対象に投与することを含み、疾患、健康状態または障害が、特定の種類のがん；鎌状赤血球症；鎌状赤血球貧血；がん転移；骨粗鬆症；胃不全麻痺；機能性ディスペプシア；

糖尿病性合併症；脱毛症または毛髪脱落；内皮機能障害に関連する疾患；減少した一酸化窒素産生に関連する神経障害；アルギノコハク酸尿症；神経筋疾患；デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）、ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）、肢帯型筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、I型およびII型の筋緊張性ジストロフィー、顔面肩甲腓骨筋ジストロフィー、常染色体性およびX連鎖性エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症および脊髄性筋萎縮症（SMA）から選択される、方法。

[70] 処置または予防を必要とする対象における疾患、健康状態または障害を処置または予防する方法であって、単独または併用療法で、治療有効量の[1]～[50]のいずれかに記載の化合物Iの結晶性固体形態を、対象に投与することを含み、疾患または障害が、sGC刺激からまたはNOおよび/もしくはcGMPの濃度増加から恩恵を受け得る疾患または障害である、方法。