

【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】平成31年1月31日(2019.1.31)

【公表番号】特表2018-500326(P2018-500326A)

【公表日】平成30年1月11日(2018.1.11)

【年通号数】公開・登録公報2018-001

【出願番号】特願2017-532088(P2017-532088)

【国際特許分類】

C 0 7 C	235/78	(2006.01)
C 0 7 B	57/00	(2006.01)
C 0 7 B	53/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	21/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/24	(2006.01)
A 6 1 P	39/02	(2006.01)

【F I】

C 0 7 C	235/78	C S P
C 0 7 B	57/00	3 7 0
C 0 7 B	53/00	C
A 6 1 K	31/16	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/18	

A 6 1 P 25/28  
A 6 1 P 21/02  
A 6 1 P 25/16  
A 6 1 P 27/02  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 3/00  
A 6 1 P 27/06  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 27/16  
A 6 1 P 3/02  
A 6 1 P 25/02  
A 6 1 P 21/04  
A 6 1 P 25/08  
A 6 1 P 13/12  
A 6 1 P 13/02  
A 6 1 P 7/06  
A 6 1 P 9/10  
A 6 1 P 25/22  
A 6 1 P 25/24  
A 6 1 P 39/02

**【手続補正書】**

【提出日】平成30年12月17日(2018.12.17)

**【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】**

(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの無水物、水和物、または溶媒和物の多形であって、該多形が、それぞれ表Aまたは表2~7に記載の形態I~VIからなる群から選択される、多形。

**【請求項2】**

前記多形が形態Iであり、該多形の粉末X線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置：12.06、17.03、および17.26に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得、該粉末X線回折パターンが約25において生成される、請求項1に記載の多形。

**【請求項3】**

前記多形が形態Iであり、該多形の粉末X線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置：12.06、15.33、17.03、17.26、および18.72に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得、該粉末X線回折パターンが約25において生成される、請求項1に記載の多形。

**【請求項4】**

前記多形が形態Iであり、該多形が、図10に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、請求項1に記載の多形。

**【請求項5】**

前記角度位置が、±0.1変化し得るか、または±0.05変化し得る、請求項1～4のいずれか1項に記載の多形。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態Iである、組成物。

【請求項7】

前記多形が形態IIIAであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：14.02、15.23、および21.10に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得、該粉末X線回折パターンが約25において生成される、請求項1に記載の多形。

【請求項8】

前記多形が形態IIIAであり、該多形が図20のa)またはb)に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、請求項1に記載の多形。

【請求項9】

前記多形が形態IIIAであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：9.63、11.33、および19.33に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得、該粉末X線回折パターンが約25において生成される、請求項1に記載の多形。

【請求項10】

前記多形が形態IIIAであり、該多形が図15のa)に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、請求項1に記載の多形。

【請求項11】

請求項1～5および7～10のいずれか1項に記載の多形、または請求項6に記載の組成物、ならびに薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項12】

いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの無水物、水和物、または溶媒和物について約95%を超えるHPLC純度を有する、請求項11に記載の薬学的組成物。

【請求項13】

いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの無水物、水和物、または溶媒和物について約99%を超えるHPLC純度を有する、請求項11に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

酸化ストレス障害を処置または抑制するか、1つまたはそれを超えるエネルギーバイオマーカーを調整するか、1つまたはそれを超えるエネルギーバイオマーカーを正常化するか、1つまたはそれを超えるエネルギーバイオマーカーを増強するための、治療有効量または有効量の請求項1～5および7～10のいずれか1項に記載の多形を含む組成物、請求項6に記載の組成物、または請求項11～13のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項15】

ミトコンドリア障害；遺伝性ミトコンドリア病；アルパース病；バルト症候群；酸化欠陥；カルニチン-アシル-カルニチン欠損症；カルニチン欠損症；クレアチン欠損症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；COX欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)；CPTI欠損症；CPTII欠損症；フリードライヒ運動失調(FA)；グルタル酸尿症II型；カーンズ・セイラー症候群(KSS)；乳酸アシドーシス；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(LCAD)；LCHAD；リー症候群；リー様症候群；レバーリー遺伝性視神経症(LHON)；致死性乳児心筋症(LIC)；ルフト病；マルチプル

アシルC o Aデヒドロゲナーゼ欠損症（M A D）；中鎖アシルC o Aデヒドロゲナーゼ欠損症（M C A D）；ミトコンドリア性筋障害・脳症・ラクトアシドーシス・脳卒中（M E L A S）；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癇（M E R R F）；ミトコンドリア性劣性運動失調症候群（M I R A S）；ミトコンドリア細胞症、ミトコンドリアD N A枯渇；ミトコンドリア脳症；ミトコンドリア筋症；ミトコンドリア神經胃腸管性脳症（M N G I E）；神經障害・運動失調・網膜色素変性（N A R P）；ピアソン症候群；ピルビン酸力ルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；P O L G変異；呼吸鎖障害；短鎖アシルC o Aデヒドロゲナーゼ欠損症（S C A D）；S C H A D；極長鎖アシルC o Aデヒドロゲナーゼ欠損症（V L C A D）；筋障害；心筋症；脳筋症；神經変性疾患；パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症（A L S）；運動ニューロン疾患；神經学的疾患；癲癇；加齢関連疾患；黄斑変性；糖尿病；代謝症候群；がん；脳がん；遺伝病；ハンチントン病；気分障害；統合失調症；双極性障害；広汎性発達障害；自閉性障害；アスペルガー症候群；小児期崩壊性障害（C D D）；レット障害；特定不能のP D D（P D D - N O S）；脳血管事故；脳卒中；視力障害；視神經障害；優性遺伝性若年性視神經萎縮症；毒物によって引き起こされる視神經障害；緑内障；シユタルガルト黄斑ジストロフィ；糖尿病性網膜症；糖尿病黄斑症；未熟児網膜症；虚血再灌流関連網膜損傷；酸素中毒；異常血色素症；サラセミア；鎌状赤血球貧血；発作；虚血；腎細管性アシドーシス；注意欠陥多動障害（A D H D）；聽力障害または平衡障害に至る神經変性障害；優性視神經萎縮症（D O A）；難聴を伴う母系遺伝糖尿病（M I D D）；慢性疲労；造影剤誘発性腎損傷；造影剤誘発性網膜症損傷；無リポタンパク質血症；網膜色素変性；ウォルフラム病；トゥーレット症候群；コバラミンc欠損；メチルマロン酸尿症；膠芽細胞腫；ダウン症候群；急性尿細管壊死；筋ジストロフィ；白質ジストロフィ；進行性核上麻痺；脊髄性筋萎縮症；聽力損失；騒音性聽力損失；外傷性脳損傷；若年性ハンチントン病；多発性硬化症；N G L Y 1；多系統萎縮症；副腎脳白質ジストロフィ；および副腎脊髄神經障害からなる群から選択される酸化ストレス障害を処置または抑制するための、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記酸化ストレス障害が、ハンチントン病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）および多発性硬化症からなる群から選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

D S C サーモグラムが単一の吸熱ピークを有する、請求項1に記載の多形。

【請求項18】

D S C サーモグラムが、1 5 2 . 9 に単一の吸熱ピークを有する、請求項1に記載の多形。

【請求項19】

T G A 分析が4 5 ~ 1 6 0 の間で重量減少を示さない、(R) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル)ブタンアミドの無水物の多形。

【請求項20】

単一の吸熱事象および1 5 1 . 3 よりも高い融点を有する、(R) - 2 - ヒドロキシ-2 - メチル - 4 - (2 , 4 , 5 - トリメチル - 3 , 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエニル)ブタンアミドの無水物の多形。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 7 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 7 2】

上記の発明は、理解を明確なものにする目的で、図および例によってある程度詳細に記載してきたが、ある特定の軽微な変更および改変が実施されることが、当業者に明らかで

ある。したがって、説明および実施例は、本発明の範囲を制限するものと解釈されるべきではない。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目 1)

(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの無水物、水和物、または溶媒和物の多形であって、該多形が、それぞれ表Aまたは表2~7に記載の形態I~VIからなる群から選択される、多形。

(項目 2)

前記多形が形態Iであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：12.06、17.03、および17.26に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目 3)

前記多形が形態Iであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：12.06、15.33、17.03、17.26、および18.72に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目 4)

前記多形が形態Iであり、該多形が、図10に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、項目1に記載の多形。

(項目 5)

項目2~4のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態II~VIを本質的に含まず、形態II~VIが表Aまたは表3~7にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目 6)

項目2~4のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態Iである、組成物。

(項目 7)

前記多形が形態Vであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：9.61、11.49、15.45に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目 8)

前記多形が形態Vであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：9.61、11.49、12.93、15.45、および26.05に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目 9)

前記多形が形態Vであり、該多形が、図30のa)、b)、またはc)に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、項目1に記載の多形。

(項目 10)

項目7~9のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態I~IVおよびVIを本質的に含まず、形態I~IVおよびVIが表Aまたは表2および4~7にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目 11)

項目7~9のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態Vである、組成物。

(項目 12)

前記多形が形態II~IVであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：14.02、15.23、および21.10に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目13)

前記多形が形態ⅠⅠⅠであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：9.16、14.02、15.23、21.10、および22.69に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目14)

前記多形が形態ⅠⅠⅠであり、該多形が図20のa)またはb)に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、項目1に記載の多形。

(項目15)

項目12～14のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ、およびⅤⅠを本質的に含まず、形態Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ、およびⅤⅠが表Aまたは表2～3および5～7にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目16)

項目12～14のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態ⅠⅠⅠである、組成物。

(項目17)

前記多形が形態ⅠⅠであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：9.63、11.33、および19.33に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目18)

前記多形が形態ⅠⅠ((R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの溶媒和物)であり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：9.63、10.85、11.33、13.47、および19.33に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目19)

前記多形が形態ⅠⅠであり、該多形が図15のa)に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、項目1に記載の多形。

(項目20)

項目17～19のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態Ⅰ、ⅠⅠⅠ～ⅤⅠを本質的に含まず、形態Ⅰ、ⅠⅠⅠ～ⅤⅠが表Aまたは表2～4、および6～7にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目21)

項目17～19のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態ⅠⅠである、組成物。

(項目22)

前記多形が形態ⅠⅤであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：4.31、12.97、および13.20に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目23)

前記多形が形態ⅠⅤであり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：4.31、8.76、12.97、13.20、および16.66に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目24)

前記多形が形態ⅠⅤであり、該多形が、図25のa)またはb)に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、項目1に記載の多形。

(項目25)

項目22～24のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態Ⅰ～ⅠⅠⅠおよびⅤ～ⅤⅠを本質的に含まず、形態Ⅰ～ⅠⅠⅠおよびⅤ～ⅤⅠが表Aまたは

表2～5および7にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目26)

項目22～24のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態IVである、組成物。

(項目27)

前記多形が形態V1であり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：6.27、9.91、および12.94に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目28)

前記多形が形態V1であり、該多形の粉末X線回折パターンが、以下の角度位置：6.27、9.41、9.91、12.94、および13.29に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目29)

前記多形が形態V1であり、該多形が、図33のa)に実質的に示した粉末X線回折パターンを有する、項目1に記載の多形。

(項目30)

項目27～29のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態I～Vを本質的に含まず、形態I～Vが表Aまたは表2～6にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目31)

項目27～29のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態VIである、組成物。

(項目32)

非晶質(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドを含む組成物。

(項目33)

前記組成物が形態I～VIを本質的に含まず、形態I～VIが表Aまたは表2～7にそれぞれ記載されている、項目32に記載の組成物。

(項目34)

項目32に記載の組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が非晶質(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドである、組成物。

(項目35)

項目1～4、7～9、12～14、17～19、22～24、および27～29のいずれか1項に記載の多形、または項目5～6、10～11、15～16、20～21、25～26、および30～34のいずれか1項に記載の組成物、ならびに薬学的に許容されるキャリアを含む薬学的組成物。

(項目36)

いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの無水物、水和物、または溶媒和物について約95%を超えるHPLC純度を有する、項目35に記載の薬学的組成物。

(項目37)

いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの無水物、水和物、または溶媒和物について約99%を超えるHPLC純度を有する、項目35に記載の薬学的組成物。

## (項目 38)

いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた (R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの無水物、水和物、または溶媒和物について約99.9%を超えるHPLC純度を有する、項目35に記載の薬学的組成物。

## (項目 39)

酸化ストレス障害を処置または抑制するか、1つまたはそれを超えるエネルギーバイオマーカーを調整するか、1つまたはそれを超えるエネルギーバイオマーカーを正常化するか、1つまたはそれを超えるエネルギーバイオマーカーを増強する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量または有効量の項目1~4、7~9、12~14、17~19、22~24、および27~29のいずれか1項に記載の多形、項目5~6、10~11、15~16、20~21、25~26、および30~34のいずれか1項に記載の組成物、または項目35~38のいずれか1項に記載の薬学的組成物を投与することを含む、方法。

## (項目 40)

前記方法が、ミトコンドリア障害；遺伝性ミトコンドリア病；アルパース病；バルト症候群；酸化欠陥；カルニチン-アシル-カルニチン欠損症；カルニチン欠損症；クレアチニン欠損症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；COX欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)；CPTI欠損症；CPTII欠損症；フリードライヒ運動失調(FA)；グルタル酸尿症II型；カーンズ・セイラー症候群(KSS)；乳酸アシドーシス；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(LCADC)；LCAD；リー症候群；リー様症候群；レーバー遺伝性視神経症(LHON)；致死性乳児心筋症(LIC)；ルフト病；マルチプルアシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MADD)；中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MCADD)；ミトコンドリア性筋障害・脳症・ラクトアシドーシス・脳卒中(MELAS)；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌス癲癇(MERRF)；ミトコンドリア性劣性運動失調症候群(MIRAS)；ミトコンドリア細胞症、ミトコンドリアDNA枯渇；ミトコンドリア脳症；ミトコンドリア筋症；ミトコンドリア神経胃腸管性脳症(MNGIE)；神経障害・運動失調・網膜色素変性(NARP)；ピアソン症候群；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG変異；呼吸鎖障害；短鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(SCADD)；SCAD；極長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(VLCADD)；筋障害；心筋症；脳筋症；神経変性疾患；パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症(ALS)；運動ニューロン疾患；神経学的疾患；癲癇；加齢関連疾患；黄斑変性；糖尿病；代謝症候群；がん；脳がん；遺伝病；ハンチントン病；気分障害；統合失調症；双極性障害；広汎性発達障害；自閉性障害；アスペルガー症候群；小児期崩壊性障害(CDD)；レット障害；特定不能のPDD(PDD-NOS)；脳血管事故；脳卒中；視力障害；視神経障害；優性遺伝性若年性視神経萎縮症；毒物によって引き起こされる視神経障害；緑内障；シユタルガルト黄斑ジストロフィ；糖尿病性網膜症；糖尿病黄斑症；未熟児網膜症；虚血再灌流関連網膜損傷；酸素中毒；異常血色素症；サラセミア；鎌状赤血球貧血；発作；虚血；腎細管性アシドーシス；注意欠陥多動障害(ADHD)；聴力障害または平衡障害に至る神経変性障害；優性視神経萎縮症(DOA)；難聴を伴う母系遺伝糖尿病(MIDD)；慢性疲労；造影剤誘発性腎損傷；造影剤誘発性網膜症損傷；無リポタンパク質血症；網膜色素変性；ウォルフラム病；トゥーレット症候群；コバラミンc欠損；メチルマロン酸尿症；膠芽細胞腫；ダウン症候群；急性尿細管壊死；筋ジストロフィ；白質ジストロフィ；進行性核上麻痺；脊髄性筋萎縮症；聴力損失；騒音性聴力損失；外傷性脳損傷；若年性ハンチントン病；多発性硬化症；NGLY1；多系統萎縮症；副腎脳白質ジストロフィ；および副腎脊髄神経障害からなる群から選択される酸化ストレス障害を処置または抑制する方法である、項目39に記載の方法。

## (項目 41)

前記酸化ストレス障害が多系統萎縮症である、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記酸化ストレス障害ががんである、項目40に記載の方法。

(項目43)

前記酸化ストレス障害が双極性障害である、項目40に記載の方法。

(項目44)

前記酸化ストレス障害が統合失調症である、項目40に記載の方法。

(項目45)

前記酸化ストレス障害が加齢関連疾患である、項目40に記載の方法。

(項目46)

前記酸化ストレス障害がハンチントン病である、項目40に記載の方法。

(項目47)

前記酸化ストレス障害がアルツハイマー病である、項目40に記載の方法。

(項目48)

前記酸化ストレス障害が筋萎縮性側索硬化症(ALS)である、項目40に記載の方法。

。

(項目49)

前記酸化ストレス障害が癲癇である、項目40に記載の方法。

(項目50)

前記酸化ストレス障害がパーキンソン病である、項目40に記載の方法。

(項目51)

前記酸化ストレス障害が発作である、項目40に記載の方法。

(項目52)

前記酸化ストレス障害が脳卒中である、項目40に記載の方法。

(項目53)

無水(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドの多形の調製プロセスであって、(a)(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドを、IPAを含む液体と接触させる工程；および(b)該液体を除去する工程を含む、プロセス。

(項目54)

前記液体が100%IPAである、項目53に記載のプロセス。

(項目55)

前記液体が98%IPA/2%水(v/v)である、項目53に記載のプロセス。

(項目56)

工程(a)が、前記(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドを前記液体に溶解することを含む、項目53～55のいずれか1項に記載のプロセス。

(項目57)

工程(a)が、前記(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドを前記液体中でスラリー化することを含む、項目53～55のいずれか1項に記載のプロセス。

(項目58)

前記プロセスが、工程(a)(i)ヘプタンを前記液体に添加することをさらに含む、項目53～57のいずれか1項に記載のプロセス。

(項目59)

工程(b)が、前記(R)-2-ヒドロキシ-2-メチル-4-(2,4,5-トリメチル-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエニル)ブタンアミドを濾過することを含む、項目53～58のいずれか1項に記載のプロセス。

(項目60)

工程 (a) における溶媒を除いた前記 (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドの純度が少なくとも 95 % である、項目 53 ~ 58 のいずれか 1 項に記載のプロセス。  
(項目 61)

無水 (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドの多形の調製プロセスであって、(a) (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドを EtOAc に溶解する工程、(b) (a) 由来の混合物を急速に冷却する工程、および (c) 該 (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドを単離する工程を含む、プロセス。

(項目 62)

前記工程 (a) の最初の (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドが表 A または表 2 に記載の形態 I である、項目 61 に記載のプロセス。

(項目 63)

(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドの溶媒和物の多形の調製プロセスであって、(a) スラリーを作製するために (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドと 0.5 % MC / 2 % Tween 80 水溶液とを組み合わせる工程、(b) (a) 由来の混合物をスラリー化する工程、および (c) 該 0.5 % MC / 2 % Tween 80 水溶液を除去する工程を含む、プロセス。

(項目 64)

前記工程 (a) の最初の (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドが表 A または表 2 に記載の形態 I である、項目 63 に記載のプロセス。

(項目 65)

工程 (b) を少なくとも約 24 時間行う、項目 63 または 64 に記載のプロセス。

(項目 66)

(R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドの溶媒和物の多形の調製プロセスであって、(a) スラリーを作製するために (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドと 0.5 % MC 水溶液とを組み合わせる工程、(b) (a) 由来の混合物を少なくとも約 7 日間スラリー化する工程、および (c) 該 0.5 % MC 水溶液を除去する工程を含む、プロセス。

(項目 67)

前記工程 (a) の最初の (R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリメチル - 3, 6 - ジオキソシクロヘキサ - 1, 4 - ジエニル) ブタンアミドが、それ表 A または表 2 ~ 3 もしくは 5 ~ 7 に記載の形態 I、II、IV、V、または VI である、項目 66 に記載のプロセス。

(項目 68)

前記多形が形態 I であり、該多形の粉末 X 線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置：12.06、17.03、および 17.26 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、± 0.2 变化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 69)

前記多形が、図 12 に実質的に示す示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する形態 I である、項目 1 に記載の多形。

(項目 70)

前記 D S C サーモグラムが約 152.9 に単一の吸熱ピークを有する、項目 69 に記載の多形。

(項目 71)

前記多形が、13 に実質的に示す熱重量分析 (TGA) のサーモグラムを有する形態 I である、項目 1 に記載の多形。

(項目 72)

前記多形が、図 40 に実質的に示す  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを有する形態 I である、項目 1 に記載の多形。

(項目 73)

項目 68 ~ 72 のいずれか 1 項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態 I ~ VI を本質的に含まず、形態 II ~ VI が表 A または表 3 ~ 7 にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目 74)

項目 68 ~ 72 のいずれか 1 項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約 95 モル % が多形形態 I である、組成物。

(項目 75)

前記多形が形態 V であり、該多形の粉末 X 線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置 : 9.61, 11.49, および 15.45 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0.2$  变化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 76)

前記多形が、図 31 に実質的に示す示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する形態 V である、項目 1 に記載の多形。

(項目 77)

前記 DSC サーモグラムが、約 67.2, 92.2, および 150.6 に 3 つの吸熱ピークを含む、項目 76 に記載の多形。

(項目 78)

前記多形が、32 に実質的に示す熱重量分析 (TGA) のサーモグラムを有する形態 V である、項目 1 に記載の多形。

(項目 79)

前記多形が、図 43 に実質的に示す  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを有する形態 V である、項目 1 に記載の多形。

(項目 80)

項目 75 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態 I ~ IV および V または VI を本質的に含まず、形態 I ~ IV および V または VI が表 A または表 2 および 4 ~ 7 にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目 81)

項目 75 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約 95 モル % が多形形態 V である、組成物。

(項目 82)

前記多形が形態 III であり、該多形の粉末 X 線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置 : 14.02, 15.23, および 21.10 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0.2$  变化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 83)

前記多形が、図 22 に実質的に示す示差走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを有する形態 III である、項目 1 に記載の多形。

(項目 84)

前記 DSC サーモグラムが、約 72.0 および 150.7 に 3 つの吸熱ピークを含む、項目 83 に記載の多形。

(項目85)

前記多形が、23に実質的に示す熱重量分析(TGA)のサーモグラムを有する形態I Iである、項目1に記載の多形。

(項目86)

前記多形が、図42に実質的に示す<sup>1</sup>H NMRスペクトルを有する形態I I Iである、項目1に記載の多形。

(項目87)

項目82～86のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態I～I IおよびI V～V Iを本質的に含まず、形態I～I IおよびI V～V Iがそれぞれ表Aまたは表2～3および5～7に記載されている、組成物。

(項目88)

項目82～86のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態I I Iである、組成物。

(項目89)

前記多形が形態I Iであり、該多形の粉末X線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置：9.63、11.33、および19.33に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目90)

前記多形が、図17に実質的に示す示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する形態I Iである、項目1に記載の多形。

(項目91)

前記DSCサーモグラムが、約133.9および151.3に2つの吸熱ピークを含む、項目90に記載の多形。

(項目92)

前記多形が、18に実質的に示す熱重量分析(TGA)のサーモグラムを有する形態I Iである、項目1に記載の多形。

(項目93)

前記多形が、図44に実質的に示す<sup>1</sup>H NMRスペクトルを有する形態I Iである、項目1に記載の多形。

(項目94)

項目89～93のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態I、およびI I I～V Iを本質的に含まず、形態I、およびI I I～V Iが表Aまたは表2～4および6～7にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目95)

項目82～86のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態I Iである、組成物。

(項目96)

前記多形が形態I Vであり、該多形の粉末X線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置：4.31、12.97、および13.20に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目97)

前記多形が、図27に実質的に示す示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する形態I Vである、項目1に記載の多形。

(項目98)

前記DSCサーモグラムが、約70.5、89.1、および149.7に3つの吸熱ピークを含む、項目97に記載の多形。

(項目99)

前記多形が、28に実質的に示す熱重量分析(TGA)のサーモグラムを有する形態I

Vである、項目1に記載の多形。

(項目100)

前記多形が、図41に実質的に示す<sup>1</sup>H NMRスペクトルを有する形態IVである、項目1に記載の多形。

(項目101)

項目96～100のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態I～IIIおよびV～VIを本質的に含まず、形態I～IIIおよびV～VIが表Aまたは表2～5および7にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目102)

項目96～100のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態IVである、組成物。

(項目103)

前記多形が形態VIであり、該多形の粉末X線回折パターンが、少なくとも以下の角度位置：6.27、9.91、および12.94に特徴的なピークを含み、該角度位置が、±0.2変化し得る、項目1に記載の多形。

(項目104)

前記多形が、図35に実質的に示す示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムを有する形態VIである、項目1に記載の多形。

(項目105)

前記DSCサーモグラムが、約93.2、135.2、および151.0に3つの吸熱ピークを含む、項目104に記載の多形。

(項目106)

前記多形が、図36に実質的に示す熱重量分析(TGA)のサーモグラムを有する形態VIである、項目1に記載の多形。

(項目107)

前記多形が、図45に実質的に示す<sup>1</sup>H NMRスペクトルを有する形態VIである、項目1に記載の多形。

(項目108)

項目103～107のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、該組成物が形態I～Vを本質的に含まず、形態I～Vが表Aまたは表2～6にそれぞれ記載されている、組成物。

(項目109)

項目103～107のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95%が多形形態VIである、組成物。

(項目110)

前記組成物が形態Iおよび形態IIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目111)

前記組成物が形態Iおよび形態IIIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目112)

前記組成物が形態Iおよび形態IVを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目113)

前記組成物が形態Iおよび形態Vを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目114)

前記組成物が形態Iおよび形態VIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目115)

前記組成物が形態IIおよび形態IIIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目116)

前記組成物が形態IIおよび形態IVを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目117)

前記組成物が形態IIおよび形態Vを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目118)

前記組成物が形態IIおよび形態VIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目119)

前記組成物が形態IIIおよび形態IVを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目120)

前記組成物が形態IIIおよび形態Vを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目121)

前記組成物が形態IIIおよび形態VIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目122)

前記組成物が形態IVおよび形態Vを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目123)

前記組成物が形態IVおよび形態VIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目124)

前記組成物が形態Vおよび形態VIを含む、項目1に記載の多形を含む組成物。

(項目125)

項目110～124のいずれか1項に記載の多形を含む組成物であって、いかなる溶媒、キャリア、または賦形剤も除いた該組成物の少なくとも約95モル%が多形形態VIである、組成物。