

【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 ~ V I 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 I I 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： 4.02 、 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 I I I 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 I 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： 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 I I 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；アルパーズ病；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 I I 欠損症；複合体 I I I 欠損症；複合体 I V 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)；CPT I 欠損症；CPT I I 欠損症；フリードライヒ運動失調 (FA)；グルタル酸尿症 I I 型；カーンズ・セイアー症候群 (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C o Aデヒドロゲナーゼ欠損症(MAD)；中鎖アシルC o Aデヒドロゲナーゼ欠損症(MCAD)；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；ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ビ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C o Aデヒドロゲナーゼ欠損症(SCAD)；SCHAD；極長鎖アシルC o Aデヒドロゲナーゼ欠損症(VLCAD)；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；シュ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；無リボタンパク質血症；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(ALS)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】

DSC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】

DSCサーモグラムが、152.9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】

TGA分析が45～160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151.3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】0272

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0272】

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 ~ V I 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 I I ~ V I を本質的に含まず、形態 I I ~ V I 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 ~ I V および V I を本質的に含まず、形態 I ~ I V および V I 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 I I 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：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 1 3)

前記多形が形態 I I 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：9 . 1 6、1 4 . 0 2、1 5 . 2 3、2 1 . 1 0、および 2 2 . 6 9 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 1 4)

前記多形が形態 I I I であり、該多形が図 2 0 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 1 5)

項目 1 2 ~ 1 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 I、I I、I V、V、および V I を本質的に含まず、形態 I、I I、I V、V、および V I 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 1 6)

項目 1 2 ~ 1 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 9 5 モル % が多形形態 I I I である、組成物。

(項目 1 7)

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、以下の角度位置：9 . 6 3、1 1 . 3 3、および 1 9 . 3 3 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 1 8)

前記多形が形態 I I ((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 . 6 3、1 0 . 8 5、1 1 . 3 3、1 3 . 4 7、および 1 9 . 3 3 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 1 9)

前記多形が形態 I I であり、該多形が図 1 5 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 2 0)

項目 1 7 ~ 1 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、I I I ~ V I を本質的に含まず、形態 I、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 2 1)

項目 1 7 ~ 1 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 9 5 モル % が多形形態 I I である、組成物。

(項目 2 2)

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、以下の角度位置：4 . 3 1、1 2 . 9 7、および 1 3 . 2 0 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 2 3)

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、以下の角度位置：4 . 3 1、8 . 7 6、1 2 . 9 7、1 3 . 2 0、および 1 6 . 6 6 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 2 4)

前記多形が形態 I V であり、該多形が、図 2 5 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 2 5)

項目 2 2 ~ 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 I ~ I I I および V ~ V I を本質的に含まず、形態 I ~ I I I および V ~ V I 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 I V である、組成物。

(項目 27)

前記多形が形態 V 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：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 V 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：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 V I 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 V I 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 ～ V I を本質的に含まず、形態 I ～ V I 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得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 3 8)

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 H P L C 純度を有する、項目 3 5 に記載の薬学的組成物。

(項目 3 9)

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 3 5 ~ 3 8 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 4 0)

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；クレアチン欠損症候群；補酵素 Q 10 欠損症；複合体 I 欠損症；複合体 I I 欠損症；複合体 I I I 欠損症；複合体 I V 欠損症；複合体 V 欠損症；C O X 欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺 (C P E O)；C P T I 欠損症；C P T I I 欠損症；フリードライヒ運動失調 (F A)；グルタル酸尿症 I I 型；カーンズ・セイアー症候群 (K S S)；乳酸アシドーシス；長鎖アシル C o A デヒドロゲナーゼ欠損症 (L C A D)；L C H A D；リー症候群；リー様症候群；レーバー遺伝性視神経症 (L H O N)；致死性乳児心筋症 (L I C)；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；ミトコンドリア神経胃腸管性脳症 (M N G I E)；神経障害・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；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 (A L S)；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 (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；シュ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)；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 (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；無リボタンパク質血症；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；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 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

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) ヘブ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 9 5 % である、項目 5 3 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

(項目 6 1)

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 E t O A c 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 6 2)

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 6 1 に記載のプロセス。

(項目 6 3)

(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 % M C / 2 % T w e e n 8 0 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 % M C / 2 % T w e e n 8 0 水溶液を除去する工程を含む、プロセス。

(項目 6 4)

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 6 3 に記載のプロセス。

(項目 6 5)

工程 (b) を少なくとも約 2 4 時間行う、項目 6 3 または 6 4 に記載のプロセス。

(項目 6 6)

(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 % M C 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 % M C 水溶液を除去する工程を含む、プロセス。

(項目 6 7)

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、それぞれ表 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 6 6 に記載のプロセス。

(項目 6 8)

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： 1 2 . 0 6、1 7 . 0 3、および 1 7 . 2 6 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 6 9)

前記多形が、図 1 2 に実質的に示す示差走査熱量測定 (D S C) 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 7 0)

前記 D S C サーマグラムが約 1 5 2 . 9 に単一の吸熱ピークを有する、項目 6 9 に記載の多形。

(項目 7 1)

前記多形が、1 3 に実質的に示す熱重量分析 (T G A) 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 7 2)

前記多形が、図 4 0 に実質的に示す ^1H N M R 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 7 3)

項目 6 8 ~ 7 2 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 ~ V I を本質的に含まず、形態 I I ~ V I 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 7 4)

項目 6 8 ~ 7 2 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 9 5 モル % が多形形態 I である、組成物。

(項目 7 5)

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 . 6 1、1 1 . 4 9、および 1 5 . 4 5 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 7 6)

前記多形が、図 3 1 に実質的に示す示差走査熱量測定 (D S C) サーマグラムを有する形態 V である、項目 1 に記載の多形。

(項目 7 7)

前記 D S C サーマグラムが、約 6 7 . 2、9 2 . 2、および 1 5 0 . 6 に 3 つの吸熱ピークを含む、項目 7 6 に記載の多形。

(項目 7 8)

前記多形が、3 2 に実質的に示す熱重量分析 (T G A) 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 7 9)

前記多形が、図 4 3 に実質的に示す ^1H N M R 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 8 0)

項目 7 5 ~ 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 ~ I V および V I を本質的に含まず、形態 I ~ I V および V I 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 8 1)

項目 7 5 ~ 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 9 5 モル % が多形形態 V である、組成物。

(項目 8 2)

前記多形が形態 I 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 : 1 4 . 0 2、1 5 . 2 3、および 2 1 . 1 0 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 8 3)

前記多形が、図 2 2 に実質的に示す示差走査熱量測定 (D S C) サーマグラムを有する形態 I I I である、項目 1 に記載の多形。

(項目 8 4)

前記 D S C サーマグラムが、約 7 2 . 0 および 1 5 0 . 7 に 3 つの吸熱ピークを含む、項目 8 3 に記載の多形。

(項目 8 5)

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

(項目 8 6)

前記多形が、図 4 2 に実質的に示す ^1H N M R 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 8 7)

項目 8 2 ~ 8 6 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 8 8)

項目 8 2 ~ 8 6 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 9 5 モル % が多形形態 I I I である、組成物。

(項目 8 9)

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 . 6 3 、 1 1 . 3 3 、 および 1 9 . 3 3 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 9 0)

前記多形が、図 1 7 に実質的に示す示差走査熱量測定 (D S C) 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 9 1)

前記 D S C サーモグラムが、約 1 3 3 . 9 および 1 5 1 . 3 に 2 つの吸熱ピークを含む、項目 9 0 に記載の多形。

(項目 9 2)

前記多形が、18に実質的に示す熱重量分析 (T G A) 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 9 3)

前記多形が、図 4 4 に実質的に示す ^1H N M R 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 9 4)

項目 8 9 ~ 9 3 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 9 5)

項目 8 2 ~ 8 6 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 9 5 モル % が多形形態 I I である、組成物。

(項目 9 6)

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 . 3 1 、 1 2 . 9 7 、 および 1 3 . 2 0 に特徴的なピークを含み、該角度位置が、 $\pm 0 . 2$ 変化し得る、項目 1 に記載の多形。

(項目 9 7)

前記多形が、図 2 7 に実質的に示す示差走査熱量測定 (D S C) 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 9 8)

前記 D S C サーモグラムが、約 7 0 . 5 、 8 9 . 1 、 および 1 4 9 . 7 に 3 つの吸熱ピークを含む、項目 9 7 に記載の多形。

(項目 9 9)

前記多形が、28に実質的に示す熱重量分析 (T G A) 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¹H NMRスペクトルを有する形態I V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I Vである、組成物。

(項目103)

前記多形が形態V 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：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V I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、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V I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¹H NMRスペクトルを有する形態V I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V I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 1 1 7)

前記組成物が形態 I 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 1 1 8)

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

(項目 1 1 9)

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

(項目 1 2 0)

前記組成物が形態 I I 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 1 2 1)

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

(項目 1 2 2)

前記組成物が形態 I V 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 1 2 3)

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

(項目 1 2 4)

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

(項目 1 2 5)

項目 1 1 0 ~ 1 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 9 5 モル % が多形形態 V I である、組成物。