

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-540417

(P2010-540417A)

(43) 公表日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 215/56</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 215/56	C S P	4 C O 3 1
<b>A 6 1 P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00		4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00		
<b>A 6 1 P 3/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06		
<b>A 6 1 P 5/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 5/00		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 87 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願2010-524884 (P2010-524884)  
 (86) (22) 出願日 平成20年9月15日 (2008. 9. 15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年5月10日 (2010. 5. 10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/010728  
 (87) 国際公開番号 W02009/038683  
 (87) 国際公開日 平成21年3月26日 (2009. 3. 26)  
 (31) 優先権主張番号 60/972, 605  
 (32) 優先日 平成19年9月14日 (2007. 9. 14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598032106  
 バーテックス ファーマシューティカルズ  
 インコーポレイテッド  
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2  
 139-4242, ケンブリッジ, ウ  
 ェーバリー ストリート 130  
 130 Waverly Street,  
 Cambridge, Massachu  
 setts 02139-4242, U  
 . S. A.  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N - [ 2 , 4 - ビス ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの固体形態

## (57) 【要約】

本明細書中、N - [ 2 , 4 - ビス ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドの結晶形態を含むその固体形態を記載する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 2】

結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 3】

化合物 1 : 2 - メチル酪酸が 1 : 1 の比である、請求項 2 記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 4】

X 線粉末回折パターンにおいて 5 . 8 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 または 3 記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

10

## 【請求項 5】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 4 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 6】

X 線粉末回折パターンにおいて 8 . 8 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 5 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 7】

X 線粉末回折パターンにおいて 10 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 6 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

20

## 【請求項 8】

X 線粉末回折パターンにおいて 10 . 5 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 7 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 11 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 10】

X 線粉末回折パターンにおいて 13 . 9 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 11】

X 線粉末回折パターンにおいて 15 . 3 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 10 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

30

## 【請求項 12】

X 線粉末回折パターンにおいて 16 . 9 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 11 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 13】

X 線粉末回折パターンにおいて 17 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 12 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 14】

X 線粉末回折パターンにおいて 20 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 ないし 13 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

40

## 【請求項 15】

図 1 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 16】

三斜結晶系である、請求項 2 ないし 15 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 17】

P - 1 空間群を有する、請求項 2 ないし 16 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

50

## 【請求項 18】

120 Kで測定したとき、以下の単位格子寸法（ ）：

a = 10 . 5

b = 16 . 2

c = 17 . 7

を有する、請求項 2 ないし 17 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 19】

約 60 ないし約 198 の温度範囲における約 20 ないし約 22 %の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸。

## 【請求項 20】

結晶化合物 1・2 - メチル酪酸を含む、医薬組成物。

## 【請求項 21】

化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 20 記載の医薬組成物。

## 【請求項 22】

化合物 1 をメチル酪酸に溶解し、その後、化合物 1 およびメチル酪酸の溶液を冷却して、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸を得ることを含む、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸の製造方法。

## 【請求項 23】

化合物 1 を温メチル酪酸中に溶解する、請求項 22 記載の方法。

## 【請求項 24】

化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 25】

結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 26】

化合物 1：プロピレングリコールが 1：1 の比である、請求項 25 記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 27】

X 線粉末回折パターンにおいて 10 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 または 26 記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 28】

X 線粉末回折パターンにおいて 11 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 ないし 27 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 29】

X 線粉末回折パターンにおいて 12 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 ないし 28 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 30】

X 線粉末回折パターンにおいて 13 . 3 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 ないし 29 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 31】

X 線粉末回折パターンにおいて 13 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 ないし 30 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 32】

X 線粉末回折パターンにおいて 14 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 ないし 31 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 33】

X 線粉末回折パターンにおいて 15 . 5 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 ないし 32 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

## 【請求項 34】

X 線粉末回折パターンにおいて 18 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 25 ないし 33 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピレングリコール。

10

20

30

40

50

## 【請求項 35】

X線粉末回折パターンにおいて19.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項25ないし34のいずれか一項記載の結晶化合物1・プロピレングリコール。

## 【請求項 36】

X線粉末回折パターンにおいて20.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項25ないし35のいずれか一項記載の結晶化合物1・プロピレングリコール。

## 【請求項 37】

X線粉末回折パターンにおいて22.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項25ないし36のいずれか一項記載の結晶化合物1・プロピレングリコール。

## 【請求項 38】

X線粉末回折パターンにおいて24.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項25ないし37のいずれか一項記載の結晶化合物1・プロピレングリコール。

## 【請求項 39】

X線粉末回折パターンにおいて25.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項25ないし38のいずれか一項記載の結晶化合物1・プロピレングリコール。

## 【請求項 40】

図5に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物1・プロピレングリコール。

## 【請求項 41】

約144の開始温度での約16ないし約17%の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物1・プロピレングリコール。

## 【請求項 42】

化合物1をプロピレングリコール中に溶解し、その後、化合物1およびプロピレングリコールの溶液を冷却して、結晶化合物1・プロピレングリコールを得ることを含む、結晶化合物1・プロピレングリコールの製造方法。

## 【請求項 43】

化合物1を温プロピレングリコール中に溶解する、請求項42記載の方法。

## 【請求項 44】

結晶化合物1・プロピレングリコールを極性非プロトン性溶媒で濯ぐことをさらに含む、請求項42または43記載の方法。

## 【請求項 45】

極性非プロトン性溶媒がアセトンである、請求項42ないし44のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 46】

結晶化合物1・プロピレングリコールを含む、製剤。

## 【請求項 47】

製剤が化合物1の他の固体形態を実質的に含まない、請求項46記載の製剤。

## 【請求項 48】

化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 49】

結晶化合物1・PEG400KOAc。

## 【請求項 50】

化合物1：PEG400：KOAcが2：1：1：1の比である、請求項49記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 51】

X線粉末回折パターンにおいて6.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項49または50記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 52】

X線粉末回折パターンにおいて8.1°でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし51のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

10

20

30

40

50

## 【請求項 53】

X線粉末回折パターンにおいて $9.7^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし52のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 54】

X線粉末回折パターンにおいて $12.2^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし53のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 55】

X線粉末回折パターンにおいて $13.1^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし54のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 56】

X線粉末回折パターンにおいて $13.7^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし55のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 57】

X線粉末回折パターンにおいて $14.4^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし56のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 58】

X線粉末回折パターンにおいて $16.3^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし57のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 59】

X線粉末回折パターンにおいて $16.9^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし58のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 60】

X線粉末回折パターンにおいて $18.5^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし59のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 61】

X線粉末回折パターンにおいて $19.2^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし60のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 62】

X線粉末回折パターンにおいて $20.5^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項49ないし61のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 63】

図9に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 64】

単斜結晶系である、請求項49ないし62のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 65】

P2/n空間群を有する、請求項49ないし64のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 66】

120Kで測定したとき、以下の単位格子寸法( ):

a = 14.5

b = 14.5

c = 16.5

を有する、請求項49ないし65のいずれか一項記載の結晶化合物1・PEG400・KOAc。

## 【請求項 67】

約140 ないし約172 の開始温度での約1ないし約2%の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物1なるPEG400・KOAc。

## 【請求項 68】

10

20

30

40

50

化合物 1 を P E G および K O A c の混合物中に溶解し、その後、得られた混合物を冷却して、結晶化合物 1 なる P E G 4 0 0 ・ K O A c を得ることを含む、結晶化合物 1 ・ P E G 4 0 0 ・ K O A c の製造方法。

【請求項 6 9】

溶液が P V P をさらに含む、請求項 6 8 記載の方法。

【請求項 7 0】

結晶化合物 1、P E G および K O A c の混合物を得て、該混合物を攪拌し、そして該混合物を冷却して、結晶化合物 1 ・ P E G 4 0 0 ・ K O A c を得ることを含む、結晶化合物 1 ・ P E G 4 0 0 ・ K O A c の製造方法。

【請求項 7 1】

混合物が酢酸エチルをさらに含む、請求項 7 0 記載の方法。

【請求項 7 2】

結晶化合物 1 ・ P E G 4 0 0 ・ K O A c を含む、製剤。

【請求項 7 3】

製剤が化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 7 2 記載の製剤。

【請求項 7 4】

化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 7 5】

結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 7 6】

化合物 1 : 乳酸が 1 : 1 の比である、請求項 7 5 記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 7 7】

X 線粉末回折パターンにおいて 7 . 3 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 7 8】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 1 . 3 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 または 7 7 記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 7 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 3 . 4 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 ないし 7 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 8 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 4 . 4 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 ないし 7 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 8 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 5 . 4 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 ないし 8 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 8 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 7 . 2 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 ないし 8 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 8 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 8 . 0 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 ないし 8 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 8 4】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 8 . 7 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 ないし 8 3 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 8 5】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 9 . 5 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7 6 ないし 8 4 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ 乳酸。

【請求項 8 6】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 1 . 7 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 7

10

20

30

40

50

6 ないし 8 5 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・乳酸。

【請求項 8 7】

図 1 3 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1 ・乳酸。

【請求項 8 8】

三斜結晶系である、請求項 7 6 ないし 8 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・乳酸。

【請求項 8 9】

P - 1 空間群を有する、請求項 7 6 ないし 8 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・乳酸。

【請求項 9 0】

10

1 0 0 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

a = 9 . 1

b = 1 1 . 9

c = 1 2 . 3

を有する、請求項 7 6 ないし 8 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・乳酸。

【請求項 9 1】

約 1 7 3 の開始温度での約 2 0 ないし約 2 1 % の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物 1 ・乳酸。

【請求項 9 2】

化合物 1 および乳酸をアセトニトリル中に溶解し、少なくとも一部のアセトニトリルを蒸発させて、結晶化合物 1 ・乳酸を得ることを含む、結晶化合物 1 ・乳酸の製造方法。

20

【請求項 9 3】

結晶化合物 1 ・乳酸を含む、製剤。

【請求項 9 4】

製剤が化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 9 3 記載の製剤。

【請求項 9 5】

化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 9 6】

結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 9 7】

30

化合物 1 : イソ酪酸が 1 : 2 の比である、請求項 9 6 記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 9 8】

X 線粉末回折パターンにおいて 5 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 9 6 または 9 7 記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 9 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 5 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 9 6 ないし 9 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 1 0 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 9 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 9 6 ないし 9 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

40

【請求項 1 0 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 0 . 3 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 9 6 ないし 1 0 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 1 0 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 2 . 6 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 9 6 ないし 1 0 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 1 0 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 3 . 3 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 9 6 ないし 1 0 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 1 0 4】

50

X線粉末回折パターンにおいて14.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし103のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項105】

X線粉末回折パターンにおいて15.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし104のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項106】

X線粉末回折パターンにおいて15.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし105のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項107】

X線粉末回折パターンにおいて16.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし106のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。 10

【請求項108】

X線粉末回折パターンにおいて18.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし107のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項109】

X線粉末回折パターンにおいて18.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし108のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項110】

X線粉末回折パターンにおいて18.8°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし109のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。 20

【請求項111】

X線粉末回折パターンにおいて19.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし110のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項112】

X線粉末回折パターンにおいて19.9°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし111のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項113】

X線粉末回折パターンにおいて20.7°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし112のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項114】

X線粉末回折パターンにおいて21.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし113のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。 30

【請求項115】

X線粉末回折パターンにおいて25.3°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし114のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項116】

X線粉末回折パターンにおいて27.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし115のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項117】

図17に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物1・イソ酪酸。 40

【請求項118】

三斜結晶系である、請求項96ないし117のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項119】

P-1空間群を有する、請求項96ないし118のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項120】

100Kで測定した以下の単位格子寸法( ):

a = 13.3



b = 1 4 . 8

c = 1 8 . 2

を有する、請求項 9 6 ないし 1 1 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 1 2 1】

約 6 0 ないし約 1 8 4 の開始温度での約 3 0 ないし約 3 1 % の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物 1 ・イソ酪酸。

【請求項 1 2 2】

化合物 1 をイソ酪酸中に溶解し、化合物 1 およびイソ酪酸の溶液を冷却して、結晶化合物 1 ・イソ酪酸を得ることを含む、結晶化合物 1 ・イソ酪酸の製造方法。

【請求項 1 2 3】

化合物 1 を温イソ酪酸中に溶解する、請求項 1 2 2 記載の方法。

【請求項 1 2 4】

結晶化合物 1 ・イソ酪酸を含む、製剤。

【請求項 1 2 5】

製剤が化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 1 2 4 記載の製剤。

【請求項 1 2 6】

化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 2 7】

結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 2 8】

化合物 1 : プロピオン酸が 1 : 2 の比である、請求項 1 2 7 記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 2 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 5 . 3 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 または 1 2 8 記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 7 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 2 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 0 . 3 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 3 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 0 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 3 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 3 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 3 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 4】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 6 . 0 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 3 3 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 5】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 8 . 8 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 3 4 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 6】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 9 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 3 5 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 7】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 0 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 2 7 ないし 1 3 6 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・プロピオン酸。

【請求項 1 3 8】

10

20

30

40

50

図 2 1 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1・プロピオン酸。

【請求項 1 3 9】

三斜結晶系である、請求項 1 2 7 ないし 1 3 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピオン酸。

【請求項 1 4 0】

P - 1 空間群を有する、請求項 1 2 7 ないし 1 3 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピオン酸。

【請求項 1 4 1】

1 0 0 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

a = 6 . 8

b = 1 3 . 2

c = 1 7 . 6

を有する、請求項 1 2 7 ないし 1 4 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・プロピオン酸。

【請求項 1 4 2】

約 6 0 ないし約 1 6 0 の開始温度での約 2 6 ないし約 2 7 % の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物 1・プロピオン酸。

【請求項 1 4 3】

化合物 1 をプロピオン酸中に溶解し、化合物 1 およびプロピオン酸の溶液を冷却して、結晶化合物 1・プロピオン酸を得ることを含む、結晶化合物 1・プロピオン酸の製造方法。

【請求項 1 4 4】

化合物 1 を温プロピオン酸中に溶解する、請求項 1 4 3 記載の方法。

【請求項 1 4 5】

結晶化合物 1・プロピオン酸を含む、製剤。

【請求項 1 4 6】

製剤が化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 1 4 5 記載の製剤。

【請求項 1 4 7】

化合物 1・E t O H。

【請求項 1 4 8】

結晶化合物 1・E t O H。

【請求項 1 4 9】

化合物 1 : E t O H が 1 : 1 . 5 の比である、請求項 1 4 8 記載の結晶化合物 1・E t O H。

【請求項 1 5 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 2 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 4 8 または 1 4 9 記載の結晶化合物 1・E t O H。

【請求項 1 5 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 0 . 4 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 4 8 ないし 1 5 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・E t O H。

【請求項 1 5 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 2 . 4 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 4 8 ないし 1 5 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・E t O H。

【請求項 1 5 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 3 . 6 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 4 8 ないし 1 5 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・E t O H。

【請求項 1 5 4】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 4 . 3 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 1 4 8 ないし 1 5 3 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・E t O H。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 5 5】

X線粉末回折パターンにおいて15.1°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし154のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 5 6】

X線粉末回折パターンにおいて15.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし155のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 5 7】

X線粉末回折パターンにおいて17.9°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし156のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 5 8】

X線粉末回折パターンにおいて18.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし157のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 5 9】

X線粉末回折パターンにおいて20.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし158のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 0】

X線粉末回折パターンにおいて22.8°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし159のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 1】

X線粉末回折パターンにおいて24.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし160のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 2】

X線粉末回折パターンにおいて25.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし161のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 3】

X線粉末回折パターンにおいて27.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし162のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 4】

X線粉末回折パターンにおいて32.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項148ないし163のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 5】

図25に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 6】

単斜結晶系である、請求項148ないし165のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 7】

P2/n空間群を有する、請求項148ないし166のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 8】

100Kで測定した以下の単位格子寸法( ):

a = 16.6

b = 9.9

c = 17.2

を有する、請求項148ないし167のいずれか一項記載の結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 6 9】

約60℃ないし約121℃の開始温度での約13ないし約15%の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物1・EtOH。

## 【請求項 1 7 0】

化合物1をEtOH中に溶解し、化合物1およびEtOHの溶液を冷却して、結晶化合

10

20

30

40

50

物 1・EtOH を得ることを含む、結晶化合物 1・EtOH の製造方法。

【請求項 171】

化合物 1 を温 EtOH 中に溶解する、請求項 170 記載の方法。

【請求項 172】

結晶化合物 1・EtOH を含む、製剤。

【請求項 173】

製剤が化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 172 記載の製剤。

【請求項 174】

化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 175】

結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 176】

化合物 1 : 2 - プロパノールが 1 : 1.5 の比である、請求項 175 記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 177】

X 線粉末回折パターンにおいて 6.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 または 176 記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 178】

X 線粉末回折パターンにおいて 10.3°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 177 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 179】

X 線粉末回折パターンにおいて 12.3°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 178 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 180】

X 線粉末回折パターンにおいて 13.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 179 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 181】

X 線粉末回折パターンにおいて 14.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 180 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 182】

X 線粉末回折パターンにおいて 15.1°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 181 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 183】

X 線粉末回折パターンにおいて 18.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 182 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 184】

X 線粉末回折パターンにおいて 20.7°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 183 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 185】

X 線粉末回折パターンにおいて 22.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 184 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 186】

X 線粉末回折パターンにおいて 23.8°でのピークにより特徴付けられる、請求項 175 ないし 185 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 187】

図 29 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1・2 - プロパノール。

【請求項 188】

単斜結晶系である、請求項 175 ないし 187 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

10

20

30

40

50

## 【請求項 189】

P 2 / n 空間群を有する、請求項 175 ないし 188 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

## 【請求項 190】

100 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

a = 17 . 0

b = 9 . 9

c = 17 . 3

を有する、請求項 175 ないし 189 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・2 - プロパノール。

10

## 【請求項 191】

約 60 ないし約 201 の開始温度での約 18 ないし約 19 % の重量減少により特徴付けられる、結晶化合物 1・2 - プロパノール。

## 【請求項 192】

化合物 1 を 2 - プロパノール中に溶解し、化合物 1 および 2 - プロパノールの溶液を冷却して、結晶化合物 1・2 - プロパノールを得ることを含む、結晶化合物 1・2 - プロパノールの製造方法。

## 【請求項 193】

化合物 1 を 2 - プロパノール中に溶解する、請求項 192 記載の方法。

## 【請求項 194】

化合物 1・2 - プロパノールを含む、製剤。

20

## 【請求項 195】

製剤が化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 194 記載の製剤。

## 【請求項 196】

結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 197】

化合物 1 : H<sub>2</sub>O が 1 : 1 の比である、請求項 196 記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 198】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 2 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 196 または 197 記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

30

## 【請求項 199】

X 線粉末回折パターンにおいて 7 . 6 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 196 ないし 198 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 200】

X 線粉末回折パターンにおいて 8 . 4 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 196 ないし 199 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 201】

X 線粉末回折パターンにおいて 11 . 0 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 196 ないし 200 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 202】

X 線粉末回折パターンにおいて 12 . 3 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 196 ないし 201 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

40

## 【請求項 203】

X 線粉末回折パターンにおいて 14 . 8 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 196 ないし 202 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 204】

X 線粉末回折パターンにおいて 16 . 1 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 196 ないし 203 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 205】

X 線粉末回折パターンにおいて 17 . 1 ° でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

50

96 ないし 204 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 206】

X 線粉末回折パターンにおいて  $18.0^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 205 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 207】

X 線粉末回折パターンにおいて  $18.5^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 206 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 208】

X 線粉末回折パターンにおいて  $19.4^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 207 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 209】

X 線粉末回折パターンにおいて  $21.0^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 208 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 210】

X 線粉末回折パターンにおいて  $22.5^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 209 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 211】

X 線粉末回折パターンにおいて  $23.4^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 210 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 212】

X 線粉末回折パターンにおいて  $23.9^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 211 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 213】

X 線粉末回折パターンにおいて  $24.9^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 212 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 214】

X 線粉末回折パターンにおいて  $25.5^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 213 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 215】

X 線粉末回折パターンにおいて  $26.7^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 214 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 216】

X 線粉末回折パターンにおいて  $27.5^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 215 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 217】

X 線粉末回折パターンにおいて  $29.6^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 216 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 218】

X 線粉末回折パターンにおいて  $33.5^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 217 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 219】

X 線粉末回折パターンにおいて  $36.8^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 1

96 ないし 218 のいずれか一項記載の結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 220】

図 33 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物  $1 \cdot H_2O$ 。

【請求項 221】

化合物 1 を  $H_2O$  中に懸濁し、化合物 1 および  $H_2O$  の懸濁液を攪拌して、結晶化合物  $1 \cdot H_2O$  を得ることを含む、結晶化合物  $1 \cdot H_2O$  の製造方法。

【請求項 222】

10

20

30

40

50

化合物 1 および  $H_2O$  の懸濁液を濾過することをさらに含む、請求項 2 2 1 記載の方法

【請求項 2 2 3】

結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 2 4】

化合物 1 : ベシレートが 1 : 1 の比である、請求項 2 2 3 記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 2 5】

X 線粉末回折パターンにおいて  $7.0^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 3 または 2 2 4 記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

10

【請求項 2 2 6】

X 線粉末回折パターンにおいて  $12.9^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 ないし 2 2 5 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 2 7】

X 線粉末回折パターンにおいて  $13.8^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 ないし 2 2 6 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 2 8】

X 線粉末回折パターンにおいて  $16.4^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 ないし 2 2 7 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 2 9】

X 線粉末回折パターンにおいて  $18.7^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 ないし 2 2 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

20

【請求項 2 3 0】

図 3 6 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 3 1】

X 線粉末回折パターンにおいて  $6.2^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 または 2 2 4 記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 3 2】

X 線粉末回折パターンにおいて  $10.7^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 3 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

30

【請求項 2 3 3】

X 線粉末回折パターンにおいて  $12.8^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4、2 3 1 および 2 3 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート。

【請求項 2 3 4】

X 線粉末回折パターンにおいて  $13.6^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 3 1 ないし 2 3 3 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート

。

【請求項 2 3 5】

X 線粉末回折パターンにおいて  $15.0^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 3 1 ないし 2 3 4 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート

40

。

【請求項 2 3 6】

X 線粉末回折パターンにおいて  $17.5^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 3 1 ないし 2 3 5 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート

。

【請求項 2 3 7】

X 線粉末回折パターンにおいて  $19.1^\circ$  でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 3 1 ないし 2 3 6 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 ・ ベシレート

。

50

## 【請求項 238】

X線粉末回折パターンにおいて $20.0^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および231ないし237のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 239】

X線粉末回折パターンにおいて $21.0^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および231ないし238のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 240】

X線粉末回折パターンにおいて $28.9^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および231ないし239のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

10

## 【請求項 241】

X線粉末回折パターンにおいて $6.2$ 、 $15.2$ 、 $17.5$ 、 $21.0$ および $28.9^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223または224記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 242】

図38に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 243】

X線粉末回折パターンにおいて $6.8^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223または224記載の結晶化合物1・ベシレート。

20

## 【請求項 244】

X線粉末回折パターンにおいて $10.7^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および243のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 245】

X線粉末回折パターンにおいて $12.6^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224、243および244のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 246】

X線粉末回折パターンにおいて $13.4^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および243ないし245のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

30

## 【請求項 247】

X線粉末回折パターンにおいて $15.0^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および243ないし246のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 248】

X線粉末回折パターンにおいて $16.0^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および243ないし247のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

40

## 【請求項 249】

X線粉末回折パターンにおいて $17.8^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および243ないし248のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 250】

X線粉末回折パターンにおいて $18.9^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および243ないし249のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 251】

X線粉末回折パターンにおいて $21.2^{\circ}$ でのピークにより特徴付けられる、請求項2

50



2 3、2 2 4 および 2 4 3 ないし 2 5 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 5 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 3 . 5 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 4 3 ないし 2 5 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 5 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 9 . 9 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 4 3 ないし 2 5 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

10

【請求項 2 5 4】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 8、1 2 . 6、1 5 . 0、1 7 . 8 および 1 8 . 9 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 または 2 2 4 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 5 5】

図 4 1 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 5 6】

X 線粉末回折パターンにおいて 3 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 または 2 2 4 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

20

【請求項 2 5 7】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 5 6 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 5 8】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 2 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4、2 5 6 および 2 5 7 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 5 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 4 . 8 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 5 6 ないし 2 5 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

30

【請求項 2 6 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 6 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 5 6 ないし 2 5 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 6 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 7 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 5 6 ないし 2 6 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 6 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 8 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 5 6 ないし 2 6 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

40

【請求項 2 6 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 8 . 9 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 5 6 ないし 2 6 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 6 4】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 0 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 5 6 ないし 2 6 3 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

50

## 【請求項 2 6 5】

X線粉末回折パターンにおいて21.1°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および256ないし264のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 6 6】

X線粉末回折パターンにおいて23.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および256ないし265のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 6 7】

X線粉末回折パターンにおいて3.4、6.7、12.4、12.6、18.2および18.9°でのピークにより特徴付けられる、請求項223または224記載の結晶化合物1・ベシレート。

10

## 【請求項 2 6 8】

図43に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 6 9】

X線粉末回折パターンにおいて6.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項223または224記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 7 0】

X線粉末回折パターンにおいて9.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および269のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

20

## 【請求項 2 7 1】

X線粉末回折パターンにおいて12.0°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224、269および270のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 7 2】

X線粉末回折パターンにおいて12.7°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および269ないし271のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 7 3】

X線粉末回折パターンにおいて13.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および269ないし272のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

30

## 【請求項 2 7 4】

X線粉末回折パターンにおいて15.7°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および269ないし273のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 7 5】

X線粉末回折パターンにおいて16.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および269ないし274のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

40

## 【請求項 2 7 6】

X線粉末回折パターンにおいて16.9°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および269ないし275のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 7 7】

X線粉末回折パターンにおいて17.3°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224および269ないし276のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

## 【請求項 2 7 8】

X線粉末回折パターンにおいて17.9°でのピークにより特徴付けられる、請求項2

50

2 3、2 2 4 および 2 6 9 ないし 2 7 7 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 7 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 8 . 6 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 6 9 ないし 2 7 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 8 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 9 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 6 9 ないし 2 7 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

10

【請求項 2 8 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 4 . 0 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 6 9 ないし 2 8 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 8 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 6 . 6 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 2 4 および 2 6 9 ないし 2 8 1 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 8 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 5、1 6 . 5、1 8 . 6、1 9 . 7 および 2 4 . 0 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 または 2 2 4 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

20

【請求項 2 8 4】

図 4 6 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1・ベシレート

【請求項 2 8 5】

化合物 1・ベシレートが 2 : 1 の比である、請求項 2 2 3 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 8 6】

X 線粉末回折パターンにおいて 5 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 または 2 8 5 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

30

【請求項 2 8 7】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 0 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3、2 8 5 および 2 8 6 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 8 8】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 1 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 および 2 8 5 ないし 2 8 7 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 8 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 2 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 および 2 8 5 ないし 2 8 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

40

【請求項 2 9 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 4 . 9 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 および 2 8 5 ないし 2 8 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 9 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 5 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 2 2 3 および 2 8 5 ないし 2 8 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 9 2】

図 4 8 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 2 9 3】

50

結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 294】

化合物 1：ベシレート： $H_2O$ が 1：2：1 の比である、請求項 293 記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 295】

X 線粉末回折パターンにおいて 5 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 または 294 記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 296】

X 線粉末回折パターンにおいて 8 . 7 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 295 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

10

【請求項 297】

X 線粉末回折パターンにおいて 13 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 296 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 298】

X 線粉末回折パターンにおいて 17 . 8 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 297 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 299】

X 線粉末回折パターンにおいて 18 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 298 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 300】

20

X 線粉末回折パターンにおいて 20 . 3 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 299 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 301】

X 線粉末回折パターンにおいて 21 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 300 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 302】

X 線粉末回折パターンにおいて 22 . 4 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 301 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 303】

X 線粉末回折パターンにおいて 24 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 302 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

30

【請求項 304】

X 線粉末回折パターンにおいて 26 . 1 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 ないし 303 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 305】

X 線粉末回折パターンにおいて 5 . 1、13 . 1、17 . 8、18 . 2 および 24 . 2 °でのピークにより特徴付けられる、請求項 293 または 294 記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 306】

図 49 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様のパターンを有する、結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

40

【請求項 307】

三斜結晶系である、請求項 223 ないし 230 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 308】

P - 1 バー空間群を有する、請求項 223 ないし 230 および 307 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 309】

120 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

a = 13 . 5 ;

50

$b = 14.2$  ; および

$c = 15.7$

を有する、請求項 223 ないし 230 および 307 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 310】

単斜結晶系である、請求項 223、224 および 256 ないし 268 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 311】

$P2_1/n$  空間群を有する、請求項 223、224、256 ないし 268 および 310 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

10

【請求項 312】

120 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

$a = 10.9$  ;

$b = 53.2$  ; および

$c = 11.3$

を有する、請求項 223、224、256 ないし 268、310 および 311 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 313】

単斜結晶系である、請求項 223 および 285 ないし 292 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

20

【請求項 314】

$P2_1/c$  空間群を有する、請求項 223、285 ないし 292 および 313 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 315】

120 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

$a = 17.6$  ;

$b = 17.7$  ; および

$c = 18.9$

を有する、請求項 223、224、256 ないし 268、313 および 314 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

30

【請求項 316】

三斜結晶系である、請求項 293 ないし 306 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 317】

$P-1$  パー空間群を有する、請求項 293 ないし 306 および 316 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

【請求項 318】

120 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

$a = 10.3$  ;

$b = 10.6$  ; および

$c = 17.6$

を有する、請求項 223、224、256 ないし 268、316 および 317 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 。

40

【請求項 319】

結晶化合物 1・ベシレートを含む製剤。

【請求項 320】

化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 319 記載の製剤。

【請求項 321】

化合物 1 : ベシレートの比が 1 : 1 である、請求項 319 または 320 記載の製剤。

【請求項 322】

50

化合物 1 : ベシレート の比が 2 : 1 である、請求項 3 1 9 または 3 2 0 記載の製剤。

【請求項 3 2 3】

結晶化合物 1 ・ ベシレート ・  $H_2O$  を含む製剤。

【請求項 3 2 4】

化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない、請求項 3 2 3 記載の製剤。

【請求項 3 2 5】

化合物 1 : ベシレート : 水の比が 1 : 2 : 1 である、請求項 3 2 3 または 3 2 4 記載の製剤。

【請求項 3 2 6】

化合物 1 ・ ベシレート。

10

【請求項 3 2 7】

化合物 1 ・ ベシレート ・  $H_2O$ 。

【請求項 3 2 8】

化合物 1、ベンゼンスルホン酸および非プロトン性溶媒を混合し；そして該混合物を加熱することを含む、結晶化合物 1 ・ ベシレートの製造方法。

【請求項 3 2 9】

加熱した混合物を冷却し、そして冷却した混合物を濾過して、結晶化合物 1 ・ ベシレートを得ることをさらに含む、請求項 3 2 8 記載の方法。

【請求項 3 3 0】

非プロトン性溶媒が、非プロトン性エーテル、非プロトン性エステル、芳香族またはニトリルから選択される溶媒を含む、請求項 3 2 8 記載の方法。

20

【請求項 3 3 1】

非プロトン性溶媒が、ジメトキシメタン、*t*-ブチルメチルエーテル、アニソール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 *n*-ブチル、酢酸 *n*-プロピル、酢酸 *t*-ブチル、トルエン、ベンゼン、キシレン、アセトニトリルまたはそれらの混合物から選択される溶媒を含む、請求項 3 3 0 記載の方法。

【請求項 3 3 2】

非プロトン性溶媒が、非プロトン性エーテルおよび非プロトン性エステル溶媒の混合物を含む、請求項 3 2 8 記載の方法。

30

【請求項 3 3 3】

化合物 1 ・ ベシレート、ベンゼンスルホン酸水和物および非プロトン性酢酸溶媒を混合することを含む、結晶化合物 1 ・ ベシレート ・  $H_2O$  の製造方法。

【請求項 3 3 4】

非プロトン性酢酸溶媒が、酢酸エチルおよび酢酸イソプロピルの混合物を含む、請求項 3 3 3 記載の方法。

【請求項 3 3 5】

請求項 1 ないし 3 2 7 のいずれか一項記載の化合物 1 の固体形態を投与することを含む、哺乳動物における C F T R 仲介疾患の処置方法。

【請求項 3 3 6】

該疾患が、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線維素溶解欠損症、例えばプロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質代謝異常症、例えば家族性コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無 - リボタンパク血症、リソソーム蓄積症病、例えばアイセル病 / 偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ / テイ - サックス病、クリグラー - ナジャー II 型、多発性内分泌腺症 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase) 欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカン糖鎖異常 (glycanosis) C D G 1 型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 (D I)、ニューロフィシン性 (neurophyseal) D I、腎性 D I、シャルコー - マリー - トゥース症候群、ペリツェーウス - メルツパッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイ

40

50

マー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調Ⅰ型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核(dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、ならびに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー・シャインカー症候群、COPD、角膜乾燥症およびシェーグレン病から選択される、請求項 335 記載の方法。

【請求項 337】

該疾患が嚢胞性線維症である、請求項 335 記載の方法。

【請求項 338】

方法が、さらなる治療剤を投与することを含む、請求項 335 ないし 337 のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 339】

請求項 1 - 327 のいずれか一項記載の化合物 1 の固体形態および薬学的に許容される担体を含む、医薬パッケージまたはキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2007年9月14日出願の、米国特許出願番号第60/972,605号に対して優先権を主張する。上記出願の内容全体は引用により本明細書中に包含される。

20

【0002】

技術分野

本発明は、N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミドの固体形態に関する。

【背景技術】

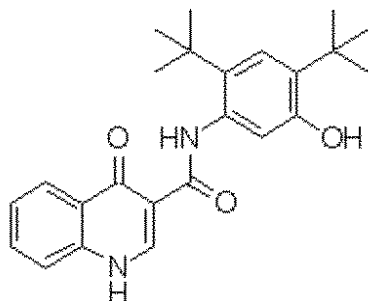
【0003】

背景

N-[2,4-ビス(1,1-ジメチルエチル)-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド(以下、“化合物1”)は、次の構造:

30

【化1】



40

化合物 1

を有する。

【0004】

化合物 1 は、国際 PCT 出願 WO 2006 002 421 に記載され、特許請求されており、そして次の分子式:  $C_{24}H_{28}N_2O_3$  を有する

【0005】

化合物 1 は、嚢胞性線維症膜貫通調節因子 (CFTR) タンパク質 (CF の進行に関与

50

する欠損細胞膜タンパク質)の機能を回復させることが実証されている。C F T R タンパク質の欠陥は、細胞を通過する塩化物イオンおよび他のイオン類の輸送に影響を与え、C F を有する患者の肺における、厚い粘着性の粘液の蓄積をもたらし得る。この粘液は、慢性感染および炎症を助長する可能性があり、不可逆的肺損傷をもたらし得る。化合物 1 のような増強剤化合物は、C F T R チャンネルが開口する可能性を増大し得て、ある患者において細胞表面を通過するクロライド輸送の増大をもたらし得た。研究室内実験において、C F T R タンパク質が細胞表面上に存在する C F を有する患者由来の細胞を用いて、化合物 1 は、欠損した C F T R チャンネルの機能を回復させた。

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

##### 概要

化合物 1 の固体形態は、本明細書に記載される。薬剤としてのその有効性と関係する固体の特性は、固体の形態によって変わり得る。例えば、薬剤成分において、固体形態の変化は、溶解速度、経口吸収、バイオアベイラビリティ、毒物検査結果、さらに臨床試験結果のような特性の相違をもたらし得る。ある態様において、化合物 1 の固体形態は、化合物 1 の共形態 (co - form)、例えば塩、溶媒和物、共結晶体 (co - crystal) および水和物である。

#### 【0007】

1 個以上の原子が天然において通常見出される原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置換される、化合物 1 の同位体標識した形態もまた、本明細書に包含される。本発明の化合物に包含され得る同位体の例には、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$  および  $^{17}\text{O}$  のような水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体が含まれる。かかる放射標識した、および安定に同位体標識した化合物は、研究または診断ツールとして有用である。

#### 【0008】

一局面において、本発明は、化合物 1・2 - メチル酪酸、例えば結晶化合物 1・2 - メチル酪酸を特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は 1 : 1 の比を有する。

#### 【0009】

ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は、1 個以上の以下の X 線粉末回折ピーク (本明細書に記載の全てのピークは、 $^{\circ}$  で測定される) により特徴付けられる: 約 5.6 ないし約 6.0 (例えば、約 5.8) でのピーク、約 6.5 ないし約 6.9 (例えば、約 6.7) でのピーク、約 8.6 ないし約 9.0 (例えば、約 8.8) でのピーク、約 9.9 ないし約 10.3 (例えば、約 10.1) でのピーク、約 10.3 ないし約 10.7 (例えば、約 10.5) でのピーク、約 11.2 ないし約 11.6 (例えば、約 11.4) でのピーク、約 13.7 ないし約 14.1 (例えば、約 13.9) でのピーク、約 15.1 ないし約 15.5 (例えば、約 15.3) でのピーク、約 16.7 ないし約 17.1 (例えば、約 16.9) でのピーク、約 17.2 ないし約 17.6 (例えば、約 17.4) でのピーク、約 20.2 ないし約 20.6 (例えば、約 20.2) でのピーク、または約 8.6 ないし約 9.0 (例えば、約 8.8) でのピーク。ある好ましい態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は、少なくとも以下の X 線粉末回折ピークにより特徴付けられる: 5.8、6.7 および 8.8。ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は、図 1 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

#### 【0010】

ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は三斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は P - 1 空間群を有する。ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は、120 K で測定したとき、以下の単位格子寸法 ( ) :

a = 約 10.3 ないし約 10.7 (例えば、約 10.5)

b = 約 16.0 ないし約 16.4 (例えば、約 16.2)

10

20

30

40

50



c = 約 17.5 ないし 約 17.9 (例えば、約 17.7) を有する。

【0011】

ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は、約 60 ないし 約 198 の温度範囲における約 20 ないし 約 22 % の重量減少により特徴付けられる。

【0012】

一局面において、本発明は、化合物 1・2 - メチル酪酸、例えば結晶化合物 1・2 - メチル酪酸の製剤を特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。

【0013】

ある態様において、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸は、製剤の一部、例えば化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない製剤の一部である。

【0014】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸の製造方法を特徴とする。該方法は、2 - メチル酪酸中に化合物 1 を溶解し、その後、化合物 1 およびメチル酪酸の溶液を冷却して、結晶化合物 1・2 - メチル酪酸を得ることを含む。

【0015】

ある態様において、化合物 1 を温メチル酪酸中に溶解する。

【0016】

一局面において、本発明は、化合物 1・プロピレングリコール、例えば結晶化合物 1・プロピレングリコールを特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・プロピレングリコールは、1 : 1 の化合物 1 : プロピレングリコール比を有する。

【0017】

ある態様において、結晶化合物 1・プロピレングリコールは、1 個以上の以下の X 線粉末回折ピーク (本明細書に記載の全てのピークは、° で測定される) により特徴付けられる: 約 9.9 ないし 約 10.3 (例えば、約 10.1) でのピーク、約 11.5 ないし 約 11.9 (例えば、約 11.7) でのピーク、約 11.9 ないし 約 12.3 (例えば、約 12.1) でのピーク、約 13.1 ないし 約 13.5 (例えば、約 13.3) でのピーク、約 13.5 ないし 約 13.9 (例えば、約 13.7) でのピーク、約 14.0 ないし 約 14.4 (例えば、約 14.2) でのピーク、約 15.3 ないし 約 15.7 (例えば、約 15.5) でのピーク、約 17.9 ないし 約 18.3 (例えば、約 18.1) でのピーク、約 19.2 ないし 約 19.6 (例えば、約 19.4) でのピーク、約 20.3 ないし 約 20.7 (例えば、約 20.5) でのピーク、約 22.4 ないし 約 22.8 (例えば、約 22.6) でのピーク、約 24.4 ないし 約 24.8 (例えば、約 24.6) でのピーク、または約 24.8 ないし 約 25.2 (例えば、約 25.0) でのピーク。ある好ましい態様において、該化合物は、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる: 10.1、18.1 および 20.1。

【0018】

ある態様において、結晶化合物 1・プロピレングリコールは、図 5 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

【0019】

ある態様において、結晶化合物 1・プロピレングリコールは、約 144 の開始温度での約 16 ないし 約 17 % の重量減少により特徴付けられる。

【0020】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・プロピレングリコールの製造方法を特徴とする。該方法は、化合物 1 をプロピレングリコール中に溶解し、その後、化合物 1 およびプロピレングリコールの溶液を冷却して、結晶化合物 1・プロピレングリコールを得ることを含む。ある態様において、化合物 1 を温プロピレングリコール中に溶解する。ある態様において、該方法は、結晶化合物 1・プロピレングリコールを極性非プロトン性溶媒、例えばアセトンで濯ぐことをさらに含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 1 】

一局面において、本発明は、化合物 1・プロピレングリコール、例えば結晶化合物 1・プロピレングリコールの製剤を特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。

## 【 0 0 2 2 】

一局面において、本発明は、化合物 1・PEG を特徴とする。ある態様において、化合物 1・PEG は、塩、例えば酢酸塩のようなカルボン酸塩（例えば、ナトリウム、カリウムまたはカルシウム）をさらに含む。ある態様において、PEG は、約 PEG 200 ないし約 PEG 2000 の PEG、例えば、PEG 400 または PEG 600 である。

## 【 0 0 2 3 】

一局面において、本発明は、化合物 1・PEG 400・KOA c、例えば、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c を特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は、化合物 1：PEG 400：KOA c の 2：1：1：1 比を有する。

## 【 0 0 2 4 】

ある態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は、1 個以上の以下の X 線粉末回折ピーク（本明細書に記載の全てのピークは、° で測定される）により特徴付けられる：約 6.0 ないし約 6.4（例えば、約 6.2）でのピーク、約 7.9 ないし約 8.3（例えば、約 8.1）でのピーク、約 9.5 ないし約 9.9（例えば、約 9.7）でのピーク、約 12.0 ないし約 12.4（例えば、約 12.2）でのピーク、約 12.9 ないし約 13.3（例えば、約 13.1）でのピーク、約 13.5 ないし約 13.9（例えば、約 13.7）でのピーク、約 14.2 ないし約 14.6（例えば、約 14.4）でのピーク、約 16.1 ないし約 16.5（例えば、約 16.3）でのピーク、約 16.7 ないし約 17.1（例えば、約 16.9）でのピーク、約 18.3 ないし約 18.7（例えば、約 18.5）でのピーク、約 19.0 ないし約 19.4（例えば、約 19.2）でのピーク、または約 20.3 ないし約 20.7（例えば、約 20.5）でのピーク。ある好ましい態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：6.2、12.2 および 13.7。ある態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は、図 9 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

## 【 0 0 2 5 】

ある態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は単斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は P2/n 空間群を有する。

## 【 0 0 2 6 】

ある態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は、120 K で測定したとき、以下の単位格子寸法（ ）：

a = 約 14.3 ないし約 14.7（例えば、約 14.5）

b = 約 14.3 ないし約 14.7（例えば、約 14.5）

c = 約 16.3 ないし約 16.7（例えば、約 16.5）

を有する。

## 【 0 0 2 7 】

ある態様において、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c は、約 140 ないし約 172 の開始温度での約 1 ないし約 2 % の重量減少により特徴付けられる。

## 【 0 0 2 8 】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c の製造方法を特徴とする。該方法は、化合物 1 を PEG および KOA c の混合物中に溶解し、その後、得られた混合物を冷却して、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c を得ることを含む。ある態様において、溶液はまた PVP も含む。

## 【 0 0 2 9 】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c の製造方法を特徴とする。該方法は、結晶化合物 1、PEG および KOA c の混合物を得て、該混合物を攪

10

20

30

40

50

拌し、そして該混合物を冷却して、結晶化合物 1・PEG 400・KOA c を得ることを含む。ある態様において、該混合物はまた酢酸エチルを含む。

【0030】

一局面において、本発明は、化合物 1・PEG 400・KOA c、例えば結晶化合物 1・PEG 400・KOA c の製剤を特徴とする。ある態様において、該製剤は化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。

【0031】

一局面において、本発明は、化合物 1・乳酸、例えば結晶化合物 1・乳酸を特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・乳酸は、化合物 1：乳酸の 1：1 比を有する。

【0032】

ある態様において、結晶化合物 1・乳酸は、1 個以上の以下の X 線粉末回折ピーク（本明細書に記載の全てのピークは、° で測定される）により特徴付けられる：約 7.1 ないし約 7.5（例えば、約 7.3）でのピーク、約 11.1 ないし約 11.5（例えば、約 11.3）でのピーク、約 7.1 ないし約 7.5（例えば、約 7.3）でのピーク、約 13.2 ないし約 13.6（例えば、約 13.4）でのピーク、約 14.2 ないし約 14.6（例えば、約 14.4）でのピーク、約 15.2 ないし約 15.6（例えば、約 15.4）でのピーク、約 17.0 ないし約 17.4（例えば、約 17.2）でのピーク、約 17.8 ないし約 18.2（例えば、約 18.0）でのピーク、約 18.5 ないし約 18.9（例えば、約 18.7）でのピーク、約 19.3 ないし約 19.7（例えば、約 19.5）でのピーク、または約 21.5 ないし約 21.9（例えば、約 21.7）でのピーク。ある好ましい態様において、結晶化合物 1・乳酸は、少なくとも以下の特徴的ピークを含む：7.3、11.3 および 21.7。ある態様において、結晶化合物 1・乳酸は、図 13 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

【0033】

ある態様において、結晶化合物 1・乳酸は三斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物 1・乳酸は、P - 1 空間群を有する。ある態様において、結晶化合物 1・乳酸は、100 K で測定した以下の単位格子寸法（ ）：

a = 約 8.9 ないし約 9.3（例えば、約 9.1）

b = 約 11.7 ないし約 12.1（例えば、約 11.9）

c = 約 12.1 ないし約 12.5（例えば、約 12.3）

を有する。

【0034】

ある態様において、結晶化合物 1・乳酸は、約 173 ° の開始温度での約 20 ないし約 21 % の重量減少により特徴付けられる。

【0035】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・乳酸の製造方法を特徴とする。該方法は、化合物 1 および乳酸をアセトニトリル中に溶解し、そして少なくとも一部のアセトニトリルを蒸発させて、結晶化合物 1・乳酸を得ることを含む。

【0036】

一局面において、本発明は、化合物 1・乳酸、例えば結晶化合物 1・乳酸を含む製剤を特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。

【0037】

一局面において、本発明は、化合物 1・イソ酪酸、例えば結晶化合物 1・イソ酪酸を特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は、化合物 1：イソ酪酸の 1：2 比を有する。

【0038】

ある態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は、1 個以上の以下の X 線粉末回折ピーク（本明細書に記載の全てのピークは、° で測定される）により特徴付けられる：約 5.0

10

20

30

40

50

ないし約 5.4 (例えば、約 5.2) でのピーク、約 6.3 ないし約 6.7 (例えば、約 6.5) でのピーク、約 9.2 ないし約 9.6 (例えば、約 9.4) でのピーク、約 10.1 ないし約 10.5 (例えば、約 10.3) でのピーク、約 12.4 ないし約 12.8 (例えば、約 12.6) でのピーク、約 13.1 ないし約 13.5 (例えば、約 13.3) でのピーク、約 14.0 ないし約 14.4 (例えば、約 14.2) でのピーク、約 14.8 ないし約 15.2 (例えば、約 15.0) でのピーク、約 15.3 ないし約 15.7 (例えば、約 15.5) でのピーク、約 15.8 ないし約 16.2 (例えば、約 16.0) でのピーク、約 17.8 ないし約 18.2 (例えば、約 18.0) でのピーク、約 18.2 ないし約 18.6 (例えば、約 18.4) でのピーク、約 18.6 ないし約 19.0 (例えば、約 18.8) でのピーク、約 19.2 ないし約 19.6 (例えば、約 19.4) でのピーク、約 19.7 ないし約 20.1 (例えば、約 19.9) でのピーク、約 20.5 ないし約 20.9 (例えば、約 20.7) でのピーク、約 21.0 ないし約 21.4 (例えば、約 21.2) でのピーク、約 25.1 ないし約 25.5 (例えば、約 25.3) でのピーク、または約 27.4 ないし約 27.8 (例えば、約 27.6) でのピーク。ある好ましい態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は、以下の特徴的ピークを含む： 5.2、6.5 および 9.4。ある態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は、図 17 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

#### 【0039】

ある態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は三斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は P-1 空間群を有する。ある態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は、100 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

a = 約 13.1 ないし約 13.5 (例えば、約 13.3)

b = 約 14.6 ないし約 15.0 (例えば、約 14.8)

c = 約 18.0 ないし約 18.4 (例えば、約 18.2)

を有する。

#### 【0040】

ある態様において、結晶化合物 1・イソ酪酸は、約 60 ° ないし約 184 ° の開始温度での約 30 % ないし約 31 % の重量減少により特徴付けられる。

#### 【0041】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・イソ酪酸の製造方法の特徴とする。該方法は、化合物 1 をイソ酪酸中に溶解し、化合物 1 およびイソ酪酸の溶液を冷却して、結晶化合物 1・イソ酪酸を得ることを含む。ある態様において、化合物 1 を温イソ酪酸中に溶解する。

#### 【0042】

一局面において、本発明は、化合物 1・イソ酪酸、例えば結晶化合物 1・イソ酪酸を含む製剤の特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。

#### 【0043】

一局面において、本発明は、化合物 1・プロピオン酸、例えば結晶化合物 1・プロピオン酸の特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・プロピオン酸は、化合物 1 : プロピオン酸の 1 : 2 比を有する。

#### 【0044】

ある態様において、結晶化合物 1・プロピオン酸は、少なくとも 1 個の以下の X 線粉末回折ピーク (本明細書に記載の全てのピークは、° で測定される) により特徴付けられる：約 5.1 ないし約 5.5 (例えば、約 5.3) でのピーク、約 6.9 ないし約 7.3 (例えば、約 7.1) でのピーク、約 10.1 ないし約 10.5 (例えば、約 10.3) でのピーク、約 10.5 ないし約 10.9 (例えば、約 10.7) でのピーク、約 12.9 ないし約 13.3 (例えば、約 13.1) でのピーク、約 15.8 ないし約 16.2 (例えば、約 16.0) でのピーク、約 18.6 ないし約 19.0 (例えば、約 18.8) でのピーク、約 19.5 ないし約 19.9 (例えば、約 19.7) でのピーク、または約 1

10

20

30

40

50

9.9ないし約20.3(例えば、約20.1)でのピーク。ある好ましい態様において、結晶化合物1・プロピオン酸は、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる: 5.3、7.1および10.3。ある態様において、結晶化合物1・プロピオン酸は、図21に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のX線粉末回折パターンを有する。

【0045】

ある態様において、結晶化合物1・プロピオン酸は三斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物1・プロピオン酸はP-1空間群を有する。ある態様において、結晶化合物1・プロピオン酸は、100Kで測定した以下の単位格子寸法( ):

a = 約6.6ないし約7.0(例えば、約6.8)

b = 約13.0ないし約13.4(例えば、約13.2)

c = 約17.4ないし約17.8(例えば、約17.6)

を有する。

【0046】

ある態様において、結晶化合物1・プロピオン酸は、約60ないし約160の開始温度での約26ないし約27%の重量減少により特徴付けられる。

【0047】

一局面において、本発明は、結晶化合物1・プロピオン酸の製造方法の特徴とする。該方法は、化合物1をプロピオン酸中に溶解し、化合物1およびプロピオン酸の溶液を冷却して、結晶化合物1・プロピオン酸を得ることを含む。ある態様において、化合物1を温プロピオン酸中に溶解する。

【0048】

一局面において、本発明は、化合物1・プロピオン酸、例えば結晶化合物1・プロピオン酸を含む製剤の特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物1の他の固体形態を実質的に含まない。

【0049】

一局面において、本発明は、化合物1・EtOH、例えば結晶化合物1・EtOHを特徴とする。ある態様において、結晶化合物1・EtOHは、化合物1:EtOHの1:1.5比を有する。

【0050】

ある態様において、結晶化合物1・EtOHは、少なくとも1個の以下のX線粉末回折ピーク(本明細書に記載の全てのピークは、°で測定される)により特徴付けられる: 約6.0ないし約6.4(例えば、約6.2)でのピーク、約10.2ないし約10.6(例えば、約10.4)でのピーク、約12.2ないし約12.6(例えば、約12.4)でのピーク、約13.4ないし約13.8(例えば、約13.6)でのピーク、約14.1ないし約14.5(例えば、約14.3)でのピーク、約14.9ないし約15.3(例えば、約15.1)でのピーク、約15.4ないし約15.8(例えば、約15.6)でのピーク、約17.7ないし約18.1(例えば、約17.9)でのピーク、約18.4ないし約18.8(例えば、約18.6)でのピーク、約19.8ないし約20.2(例えば、約20.2)でのピーク、約22.6ないし約23.0(例えば、約22.8)でのピーク、約23.8ないし約24.2(例えば、約24.0)でのピーク、約24.8ないし約25.2(例えば、約25.0)でのピーク、約27.4ないし約27.8(例えば、約27.6)でのピーク、または約32.4ないし約32.8(例えば、約32.6)でのピーク。ある好ましい態様において、結晶化合物1・EtOHは、少なくとも以下の特徴的ピークを有する: 6.2、10.4および12.4。ある態様において、結晶化合物1・EtOHは、図25に示されるX線粉末回折パターンと実質的に同様のX線粉末回折パターンを有する。

【0051】

ある態様において、結晶化合物1・EtOHは単斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物1・EtOHはP2/n空間群を有する。ある態様において、結晶化合物1・EtOHは、100Kで測定した以下の単位格子寸法( ):

a = 約 16.4 ないし 約 16.8 (例えば、約 16.6)

b = 約 9.7 ないし 約 10.1 (例えば、約 9.9)

c = 約 17.0 ないし 約 17.4 (例えば、約 17.2)

を有する。

【0052】

ある態様において、結晶化合物 1・EtOH は、約 60 ないし 約 121 の開始温度での約 13 ないし 約 15 % の重量減少により特徴付けられる。

【0053】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・EtOH の製造方法の特徴とする。該方法は、化合物 1 を EtOH 中に溶解し、化合物 1 および EtOH の溶液を冷却して、結晶化合物 1・EtOH を得ることを含む。ある態様において、化合物 1 を温 EtOH 中に溶解する。

【0054】

一局面において、本発明は、化合物 1・EtOH、例えば結晶化合物 1・EtOH を含む製剤の特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。

【0055】

一局面において、本発明は、化合物 1・2 - プロパノール、例えば、結晶化合物 1・2 - プロパノールの特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは、化合物 1 : 2 - プロパノールの 1 : 1.5 比を有する。

【0056】

ある態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは、1 個以上の以下の X 線粉末回折ピーク (本明細書に記載の全てのピークは、° で測定される) により特徴付けられる：約 6.0 ないし 約 6.4 (例えば、約 6.2) でのピーク、約 10.1 ないし 約 10.5 (例えば、約 10.3) でのピーク、約 12.1 ないし 約 12.5 (例えば、約 12.3) でのピーク、約 10.1 ないし 約 10.5 (例えば、約 10.3) でのピーク、約 13.3 ないし 約 13.7 (例えば、約 13.5) でのピーク、約 13.8 ないし 約 14.2 (例えば、約 14.0) でのピーク、約 14.9 ないし 約 15.3 (例えば、約 15.1) でのピーク、約 18.3 ないし 約 18.7 (例えば、約 18.5) でのピーク、約 20.5 ないし 約 20.9 (例えば、約 20.7) でのピーク、約 22.3 ないし 約 22.7 (例えば、約 22.5) でのピーク、または約 23.6 ないし 約 24.0 (例えば、約 23.8) でのピーク。ある好ましい態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは、少なくとも以下の特徴的ピークを有する：6.2、10.3 および 12.3。ある態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは、図 29 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

【0057】

ある態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは単斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは P2/n 空間群を有する。ある態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは、100 K で測定した以下の単位格子寸法 ( )：

a = 約 16.8 ないし 約 17.2 (例えば、約 17.0)

b = 約 9.7 ないし 約 10.1 (例えば、約 9.9)

c = 約 17.1 ないし 約 17.5 (例えば、約 17.3)

を有する。

【0058】

ある態様において、結晶化合物 1・2 - プロパノールは、約 60 ないし 約 201 の開始温度での約 18 ないし 約 19 % の重量減少により特徴付けられる。

【0059】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・2 - プロパノールの製造方法の特徴とする。該方法は、化合物 1 を 2 - プロパノール中に溶解し、化合物 1 および 2 - プロパノールの溶液を冷却して、結晶化合物 1・2 - プロパノールを得ることを含む。ある態様におい

て、化合物 1 を温 2 - プロパノールに溶解する。

【 0 0 6 0 】

一局面において、本発明は、化合物 1・2 - プロパノール、例えば結晶化合物 1・2 - プロパノールを含む製剤を特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。

【 0 0 6 1 】

一局面において、本発明は、化合物 1・H<sub>2</sub>O、例えば結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O を特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O は、化合物 1 : H<sub>2</sub>O の 1 : 1 比を有する。

【 0 0 6 2 】

ある態様において、結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O は、少なくとも 1 個の以下の X 線粉末回折ピーク（本明細書に記載の全てのピークは、° で測定される）により特徴付けられる：約 6 . 0 ないし約 6 . 4（例えば、約 6 . 2）でのピーク、約 7 . 4 ないし約 7 . 8（例えば、約 7 . 6）でのピーク、約 8 . 2 ないし約 8 . 6（例えば、約 8 . 4）でのピーク、約 10 . 8 ないし約 11 . 2（例えば、約 11 . 0）でのピーク、約 12 . 1 ないし約 12 . 5（例えば、約 12 . 3）でのピーク、約 14 . 6 ないし約 15 . 0（例えば、約 14 . 8）でのピーク、約 15 . 9 ないし約 16 . 3（例えば、約 16 . 1）でのピーク、約 16 . 9 ないし約 17 . 3（例えば、約 17 . 1）でのピーク、約 17 . 8 ないし約 18 . 2（例えば、約 18 . 0）でのピーク、約 18 . 3 ないし約 18 . 7（例えば、約 18 . 5）でのピーク、約 19 . 2 ないし約 19 . 6（例えば、約 19 . 4）でのピーク、約 20 . 8 ないし約 21 . 2（例えば、約 21 . 0）でのピーク、約 22 . 3 ないし約 22 . 7（例えば、約 22 . 5）でのピーク、約 23 . 2 ないし約 23 . 6（例えば、約 23 . 4）でのピーク、約 23 . 7 ないし約 24 . 1（例えば、約 23 . 9）でのピーク、約 24 . 7 ないし約 25 . 1（例えば、約 24 . 9）でのピーク、約 25 . 3 ないし約 25 . 7（例えば、約 25 . 5）でのピーク、約 26 . 5 ないし約 26 . 9（例えば、約 26 . 7）でのピーク、約 27 . 3 ないし約 27 . 7（例えば、約 27 . 5）でのピーク、約 29 . 4 ないし約 29 . 8（例えば、約 29 . 6）でのピーク、約 33 . 3 ないし約 33 . 7（例えば、約 33 . 5）でのピーク、または約 36 . 6 ないし約 37 . 0（例えば、約 36 . 8）でのピーク。ある態様において、結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O は、図 33 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

【 0 0 6 3 】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O の製造方法を特徴とする。該方法は、化合物 1 を H<sub>2</sub>O 中に懸濁し、化合物 1 および H<sub>2</sub>O の懸濁液を攪拌して、結晶化合物 1・H<sub>2</sub>O を得ることを含む。ある態様において、該方法はまた、化合物 1 および H<sub>2</sub>O の懸濁液の濾過を含む。

【 0 0 6 4 】

一局面において、本発明は、化合物 1・ベシレート、例えば結晶化合物 1・ベシレート を特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、化合物 1 : ベシレートの 1 : 1 比を有する。他の態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、化合物 1 : ベシレートの 2 : 1 比を有する。

【 0 0 6 5 】

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートが化合物 1 : ベシレートの 1 : 1 比を有するとき、該化合物 1・ベシレートは、特徴的な結晶形態、例えば以下に記載の形態 A、B、D、E および F の複合体であり得る。

【 0 0 6 6 】

ある態様において、化合物 1 : ベシレートの 1 : 1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、1 個以上の以下の X 線粉末回折パターン（° で測定された）により特徴付けられる：約 6 . 8 ないし約 7 . 2（例えば、約 7 . 0）でのピーク、約 12 . 7 ないし約 13 . 1（例えば、約 12 . 9）でのピーク、約 13 . 6 ないし約 14 . 0（例えば、約 13 . 8）でのピーク、約 16 . 2 ないし約 16 . 6（例えば、約 16 . 4）でのピーク、約 1

8．5 ないし約 18．9（例えば、約 18．7）でのピーク、約 20．9 ないし約 21．3（例えば、約 21．1）でのピーク、約 21．8 ないし約 22．2（例えば、約 22．0）でのピーク。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：7．0、13．8、18．7、21．1 および 22．0。

【0067】

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、図 36 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

【0068】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、1 個以上の以下の X 線粉末回折パターン（° で測定された）により特徴付けられる：約 6．0 ないし約 6．4（例えば、約 6．2）でのピーク、約 10．5 ないし約 10．9（例えば、約 10．7）でのピーク、約 12．6 ないし約 13．0（例えば、約 12．8）でのピーク、約 13．4 ないし約 13．8（例えば、約 13．6）でのピーク、約 15．0 ないし約 15．4（例えば、約 15．0）でのピーク、約 17．3 ないし約 17．7（例えば、約 17．5）でのピーク、約 18．9 ないし約 19．3（例えば、約 19．1）でのピーク、約 19．8 ないし約 20．2（例えば、約 20．0）でのピーク、約 20．8 ないし約 21．2（例えば、約 21．0）でのピーク、および約 28．7 ないし約 29．1（例えば、約 28．9）でのピーク。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：6．2、15．2、17．5、21．0 および 28．9。

【0069】

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、図 38 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

【0070】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、1 個以上の以下の X 線粉末回折パターン（° で測定された）により特徴付けられる：約 6．6 ないし約 7．0（例えば、約 6．8）でのピーク、約 12．4 ないし約 12．8（例えば、約 12．6）でのピーク、約 13．2 ないし約 13．6（例えば、約 13．4）でのピーク、約 14．8 ないし約 15．2（例えば、約 15．0）でのピーク、約 15．8 ないし約 16．2（例えば、約 16．0）でのピーク、約 17．6 ないし約 18．0（例えば、約 17．8）でのピーク、約 18．7 ないし約 19．1（例えば、約 18．9）でのピーク、約 21．0 ないし約 21．4（例えば、約 21．2）でのピーク、約 23．3 ないし約 23．7（例えば、約 23．5）でのピーク、および約 29．7 ないし約 30．1（例えば、約 29．9）でのピーク。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：6．8、12．6、15．0、17．8 および 18．9。

【0071】

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、図 40 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

【0072】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、1 個以上の以下の X 線粉末回折パターン（° で測定された）により特徴付けられる：約 3．2 ないし約 3．6 のピーク（例えば、約 3．4）、約 6．5 ないし約 6．9 のピーク（例えば、約 6．7）、約 12．2 ないし約 12．6 のピーク（例えば、約 12．4）、約 14．6 ないし約 15．0 のピーク（例えば、約 14．8）、約 16．5 ないし約 16．9 のピーク（例えば、約 16．7）、約 17．2 ないし約 17．6 のピーク（例えば、約 17．4）、約 18．0 ないし約 18．4 のピーク（例えば、約 18．2）、約 18．6 ないし約 19．0 のピーク（例えば、約 18．8）、約 20．0 ないし約 20．4 のピーク（例えば、約 20．2）、約 20．9 ないし約 21．3 のピーク（例えば、約 21．1）でのピーク、および約 23．2 ないし約 23．6（例えば、約 23．4）でのピーク。



ーク。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：3・4、6・7、12・4、12・6、14・8、18・2および18・8。

#### 【0073】

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、図 4 3 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

#### 【0074】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、1 個以上の以下の X 線粉末回折パターン（°で測定された）により特徴付けられる：約 6・3 ないし約 6・7（例えば、約 6・5）でのピーク、約 9・2 ないし約 9・6（例えば、約 9・4）でのピーク、約 11・8 ないし約 12・2（例えば、約 12・0）でのピーク、約 12・5 ないし約 12・9（例えば、約 12・7）でのピーク、約 13・0 ないし約 13・4（例えば、約 13・2）でのピーク、約 15・5 ないし約 15・9（例えば、約 15・7）でのピーク、約 16・3 ないし約 16・7（例えば、約 16・5）でのピーク、約 16・7 ないし約 17・1（例えば、約 16・9）でのピーク、約 17・1 ないし約 17・5（例えば、約 17・3）でのピーク、約 17・7 ないし約 18・1（例えば、約 17・9）でのピーク、約 18・4 ないし約 18・8（例えば、約 18・6）でのピーク、約 19・5 ないし約 19・9（例えば、約 19・7）でのピーク、約 23・8 ないし約 24・2（例えば、約 24・0）でのピーク、および約 26・4 ないし約 26・8（例えば、約 26・6）でのピーク。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：6・5、16・5、18・6、19・7および24・0。

10

20

#### 【0075】

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、図 4 6 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

#### 【0076】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、三斜結晶系である。ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、P - 1 空間群を有する。

#### 【0077】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの比が 1：1 である結晶化合物 1・ベシレートは、120 K で測定した以下の単位格子寸法（ ）：

a = 約 13・3 ないし約 13・7（例えば、約 13・5）

b = 約 14・0 ないし約 14・4（例えば、約 14・2）

c = 約 15・5 ないし約 15・9（例えば、約 15・7）

を有する。

#### 【0078】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは単斜結晶系である。ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは P 2<sub>1</sub>/n 空間群を有する。

30

40

#### 【0079】

ある態様において、化合物 1：ベシレートが 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、120 K で測定した以下の単位格子寸法（ ）：

a = 約 10・7 ないし約 11・1（例えば、約 10・9）

b = 約 53・0 ないし約 53・4（例えば、約 53・2）

c = 約 11・1 ないし約 11・5（例えば、約 11・3）

を有する。

#### 【0080】

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 2：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、1 個以上の以下の X 線粉末回折パターン（°で測定された）により特徴付けられる

50

：約 5.0 ないし約 5.4（例えば、約 5.2）でのピーク、約 10.5 ないし約 10.9（例えば、約 10.7）でのピーク、約 11.0 ないし約 11.4（例えば、約 11.2）でのピーク、約 12.2 ないし約 12.6（例えば、約 12.4）でのピーク、約 14.7 ないし約 15.1（例えば、約 14.9）でのピーク、約 15.0 ないし約 15.4（例えば、約 15.2）でのピーク、約 15.9 ないし約 16.3（例えば、約 16.1）でのピーク、約 17.8 ないし約 18.2（例えば、約 18.0）でのピーク、約 18.4 ないし約 18.8（例えば、約 18.6）でのピーク、約 20.7 ないし約 21.1（例えば、約 20.9）でのピーク、約 23.1 ないし約 23.5（例えば、約 23.3）でのピーク、および約 24.5 ないし約 24.9（例えば、約 24.7）でのピーク。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：5.2、11.2、12.4、14.9、18.6 および 24.7。

10

**【0081】**

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、図 48 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

**【0082】**

ある態様において、化合物 1：ベシレートの 2：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは単斜結晶系である。ある態様において、化合物 1：ベシレートの 1：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレートは、 $P2_1/c$  空間群を有する。

**【0083】**

ある態様において、化合物 1：ベシレートが 2：1 比である結晶化合物 1・ベシレートは、120 K で測定した以下の単位格子寸法（ ）：

20

a = 約 17.4 ないし約 17.8（例えば、約 17.6）

b = 約 17.5 ないし約 17.9（例えば、約 17.7）

c = 約 18.7 ないし約 19.1（例えば、約 18.9）

を有する。

**【0084】**

一局面において、本発明は、化合物 1・ベシレート・ $H_2O$ 、例えば結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$  を特徴とする。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$  は、化合物 1：ベシレート：水の 1：2：1 比を有する。

**【0085】**

ある態様において、化合物 1：ベシレート：水の 1：2：1 比を有する結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$  は、X 線粉末回折パターン（° で測定された）における 1 個以上の以下のピークにより特徴付けられる：約 4.9 ないし約 5.3（例えば、約 5.1）でのピーク、約 8.5 ないし約 8.9（例えば、約 8.7）でのピーク、約 12.9 ないし約 13.3（例えば、約 13.1）でのピーク、約 17.6 ないし約 18.0（例えば、約 17.8）でのピーク、約 18.0 ないし約 18.4（例えば、約 18.2）でのピーク、約 20.1 ないし約 20.5（例えば、約 20.3）でのピーク、約 20.9 ないし約 21.3（例えば、約 21.1）でのピーク、約 22.2 ないし約 22.6（例えば、約 22.4）でのピーク、約 24.0 ないし約 24.4（例えば、約 24.2）でのピーク、および約 25.9 ないし約 26.3（例えば、約 26.1）でのピーク。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートは、少なくとも以下のピークにより特徴付けられる：5.1、13.1、17.8、18.2、20.3 および 25.4。

30

40

**【0086】**

いくつかの態様において、結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$  は、図 49 に示される X 線粉末回折パターンと実質的に同様の X 線粉末回折パターンを有する。

**【0087】**

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$  は三斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$  は、 $P-1$  空間群を有する。

**【0088】**

ある態様において、結晶化合物 1・ベシレート・ $H_2O$  は、120 K で測定した以下の

50

単位格子寸法 ( ) :

a = 約 10 . 1 ないし 約 10 . 5 ( 例えば、約 10 . 3 )

b = 約 10 . 4 ないし 約 10 . 8 ( 例えば、約 10 . 6 )

c = 約 17 . 4 ないし 約 17 . 8 ( 例えば、約 17 . 6 )

を有する。

【 0 0 8 9 】

一局面において、本発明は、結晶化合物 1・ベシレートの製造方法の特徴とする。該方法は、化合物 1、ベンゼンスルホン酸（好ましくは、0.95 当量の無水物）、およびトルエンのような非プロトン性芳香族性溶媒を混合して、スラリーを得ることを含む。該スラリーを加熱し（好ましくは、75 - 95 ）、その後冷却し、そして濾過して、結晶化合物 1・ベシレートを得る。ある態様において、ベンゼンスルホン酸を水和物として用いる。ある態様において、用いるベンゼンスルホン酸の量は、0.6 - 1.3 当量である。ある態様において、温度は、20 - 110 である。ある態様において、溶媒は、ジメトキシメタン、*t*-ブチルメチルエーテルおよびアニソールのような非プロトン性エーテルである。ある態様において、溶媒は、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 *n*-ブチル、酢酸 *n*-プロピル、酢酸 *t*-ブチルまたはそれらの混合物（例えば、酢酸エチルおよび酢酸イソプロピル）のような非プロトン性エステルである。ある態様において、溶媒は、アセトニトリルのようなニトリルである。ある態様において、溶媒は、テトラヒドロフランと酢酸溶媒（例えば、酢酸イソプロピル）の混合物または 2-メチルテトラヒドロフランと酢酸溶媒（例えば、酢酸イソプロピル）の混合物のような、非プロトン性エーテルおよび非プロトン性エステルの混合物である。ある態様において、芳香族性溶媒は、トルエン、ベンゼンおよびキシレンのような炭素環式芳香族性溶媒である。ある態様において、芳香族性炭素環式芳香族性溶媒は、無水トルエン、無水ベンゼンまたは無水キシレンのような無水物である。ある態様において、結晶化合物 1・ベシレートの乾燥を、流動床を用いるか、または 60% RH ないし 98% RH の加湿条件下で行う。例えば、ある態様において、化合物 1・ベシレートを、約 25 ないし 約 40 の温度で約 60% ないし 98% の相対湿度を供するために無水の乾燥空気を加湿した乾燥空気に置換する、North Carolina 州の Environmental Specialties から市販される environmental chamber ES2000 REACH-IN upright model のような市販されている乾燥装置中で乾燥させる。

10

20

30

【 0 0 9 0 】

一局面において、本発明は、結晶 N - [ 2 , 4 - ビス ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - 5 - ヒドロキシフェニル ] - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミド・ベシレート・H<sub>2</sub>O の製造方法の特徴とする。該方法は、化合物 1・ベシレート、ベンゼンスルホン酸水和物、および酢酸エチルおよび酢酸イソプロピルの混合物のような非プロトン性酢酸溶媒を混合して、スラリーを得ることを含む。その後、該スラリーを濾過して、結晶化合物 1・ベシレート・H<sub>2</sub>O を得る。

【 0 0 9 1 】

一局面において、本発明は、化合物 1・ベシレート、例えば結晶化合物 1・ベシレートの製剤の特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。ある態様において、製剤中の化合物 1 : ベシレートの比は 1 : 1 である。他の態様において、製剤中の化合物 1 : ベシレートの比は 2 : 1 である。

40

【 0 0 9 2 】

一局面において、本発明は、化合物 1・ベシレート・H<sub>2</sub>O、例えば結晶化合物 1・ベシレート・H<sub>2</sub>O の製剤の特徴とする。ある態様において、該製剤は、化合物 1 の他の固体形態を実質的に含まない。ある態様において、製剤中の化合物 1 : ベシレート : 水の比は、1 : 2 : 1 である。

【 0 0 9 3 】

一局面において、本発明は、哺乳動物における C F T R 仲介疾患の処置方法であって、本明細書に記載の化合物 1 の固体形態を投与することを含む方法の特徴とする。ある態様において、該疾患は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線

50

維素溶解欠損症、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質代謝異常症、例えば家族性コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無 - リポタンパク血症、リソソーム蓄積症病、例えばアイセル病/偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ/テイ - サックス病、クリグラー - ナジャーII型、多発性内分泌腺症/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase)欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカン糖鎖異常(glycanosis)CDG1型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、ニューロフィシン性(neurophyseal)DI、腎性DI、シャルコー - マリー - トゥース症候群、ペリツェウス - メルツパッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調I型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核(dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、ならびに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト - ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー - シャインカー症候群、COPD、角膜乾燥症およびシェーグレン病から選択される。ある好ましい態様において、該疾患は嚢胞性線維症である。

10

【0094】

ある態様において、化合物1は医薬組成物の1成分である。

【0095】

ある態様において、該方法は、付加的治療剤を投与することを含む。

20

【0096】

一局面において、本発明は、本明細書に記載の化合物1の固体形態および薬学的に許容される担体を含む医薬パッケージまたはキットを特徴とする。本明細書で用いる用語“ベシレート”は、他に特記しない限り、ベンゼンスルホネートを意味する。

【0097】

本明細書で用いる用語“処置”は、他に特記しない限り、症状の治療、軽減または該障害の進行の遅延を含む本明細書に記載の方法に示されるCFTR関連障害の処置または予防を意味する。用語“処置する”および“処置の”は、上記用語“処置”と同様に定義される。

【0098】

30

化合物1の所定の結晶形態について言及するとき、用語“実質的に含まない”は、20%（重量%）未満の所定の結晶形態（複数可）（例えば、化合物1の結晶またはアモルファス形態）が存在すること、より好ましくは、10%（重量%）未満の所定の結晶形態（複数可）が存在すること、より好ましくは、5%（重量%）未満の所定の結晶形態（複数可）が存在すること、最も好ましくは、1%（重量%）未満の所定の結晶形態（複数可）が存在すること、を意味する。

【0099】

化合物1の所定の結晶形態について言及するとき、用語“実質的に純粋”は、所定の結晶形態が、化合物1の別の多形もしくは同形結晶形態（複数可）のような残りの成分を20%（重量%）未満含むことを意味する。化合物1の実質的に純粋な形態は、化合物1の別の多形もしくは同形結晶形態を10%（重量%）未満含むことが好ましく、化合物1の別の多形もしくは同形結晶形態が5%（重量%）未満であるのがより好ましく、化合物1の別の多形もしくは同形結晶形態が1%（重量%）未満であるのが最も好ましい。

40

【0100】

本明細書の1個以上の態様の詳細は、添付の図面および以下に記載される。その他の本発明の特徴、目的および利点は、本明細書および図面、ならびに特許請求の範囲により明らかであり得る。

【図面の簡単な説明】

【0101】

図面の説明

50

【図 1】図 1 は、化合物 1・2 - メチル酪酸の実験的 X 線粉末回折 (XRPD) 図である。上のトレースは、低温からの単結晶構造のシミュレーションである。下のトレースは、室温で得られる実験パターンである。

【図 2】図 2 は、化合物 1・2 - メチル酪酸の TGA トレースである。

【図 3】図 3 は、化合物 1・2 - メチル酪酸の DSC トレースである。

【図 4】図 4 は、化合物 1・2 - メチル酪酸の DVS である。

【図 5】図 5 は、化合物 1・プロピレングリコールの実験的 XRPD である。

【図 6】図 6 は、化合物 1・プロピレングリコールの TGA トレースである。

【図 7】図 7 は、化合物 1・プロピレングリコールの DSC トレースである。

【図 8】図 8 は、化合物 1・プロピレングリコールの DVS である。

10

【図 9】図 9 は、化合物 1・PEG・KOA c の実験的 XRPD である。

【図 10】図 10 は、化合物 1・PEG・KOA c の TGA トレースである。

【0102】

【図 11】図 11 は、化合物 1・PEG・KOA c の DSC トレースである。

【図 12】図 12 は、化合物 1・PEG・KOA c の DVS である。

【図 13】図 13 は、化合物 1・乳酸の実験的 XRPD である。下のトレースは、低温からの単結晶構造のシミュレーションである。上のトレースは、室温で得られる実験的パターンである。

【図 14】図 14 は、化合物 1・乳酸の TGA トレースである。

【図 15】図 15 は、化合物 1・乳酸の DSC トレースである。

20

【図 16】図 16 は、化合物 1・乳酸の DVS である。

【図 17】図 17 は、化合物 1・イソ酪酸の実験的 XRPD である。上のトレースは、低温からの単結晶構造のシミュレーションである。下のトレースは、室温で得られる実験的パターンである。

【図 18】図 18 は、化合物 1・イソ酪酸の TGA トレースである。

【図 19】図 19 は、化合物 1・イソ酪酸の DSC トレースである。

【図 20】図 20 は、化合物 1・イソ酪酸の DVS である。

【図 21】図 21 は、化合物 1・プロピオン酸の実験的 XRPD である。下のトレースは、低温からの単結晶構造のシミュレーションである。上のトレースは、室温で得られる実験的パターンである。

30

【0103】

【図 22】図 22 は、化合物 1・プロピオン酸の TGA トレースである。

【図 23】図 23 は、化合物 1・プロピオン酸の DSC トレースである。

【図 24】図 24 は、化合物 1・プロピオン酸の DVS である。

【図 25】図 25 は、化合物 1・エタノールの実験的 XRPD である。上のトレースは、低温からの単結晶構造のシミュレーションである。下のトレースは、室温で得られる実験的パターンである。

【図 26】図 26 は、化合物 1・エタノールの TGA トレースである。

【図 27】図 27 は、化合物 1・エタノールの DSC トレースである。

【図 28】図 28 は、化合物 1・エタノールの DVS である。

40

【図 29】図 29 は、化合物 1・2 - プロパノールの実験的 XRPD である。上のトレースは、低温からの単結晶構造のシミュレーションである。下のトレースは、室温で得られる実験的パターンである。

【図 30】図 30 は、化合物 1・2 - プロパノールの TGA トレースである。

【図 31】図 31 は、化合物 1・2 - プロパノールの DSC トレースである。

【図 32】図 32 は、化合物 1・2 - プロパノールの DVS である。

【図 33】図 33 は、化合物 1・H<sub>2</sub>O の実験的 XRPD である。

【図 34】図 34 は、化合物 1・H<sub>2</sub>O の TGA トレースである。

【図 35】図 35 は、化合物 1・H<sub>2</sub>O の DSC トレースである。

【図 36】図 36 は、化合物 1・ベシレート (フォーム A) の実験的 XRPD である。

50

【図 3 7】図 3 7 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム A）の D S C トレースである。

【図 3 8】図 3 8 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム B）の実験的 X R P D である。

【図 3 9】図 3 9 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム B）の D S C トレースである。

【図 4 0】図 4 0 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム D）の実験的 X R P D である。

【図 4 1】図 4 1 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム D）の D S C トレースである。

【図 4 2】図 4 2 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム D）の T G A トレースである。

【 0 1 0 4 】

【図 4 3】図 4 3 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム E）の実験的 X R P D である。

【図 4 4】図 4 4 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム E）の D S C トレースである。

【図 4 5】図 4 5 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム E）の T G A トレースである。

【図 4 6】図 4 6 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム F）の実験的 X R P D である。

【図 4 7】図 4 7 は、化合物 1 ・ ベシレート（フォーム F）の D S C トレースである。

【図 4 8】図 4 8 は、2 : 1 の化合物 1 : ベシレート比を有する、化合物 1 ・ ベシレートの実験的 X R P D である。

【図 4 9】図 4 9 は、1 : 2 : 1 の化合物 1 : ベシレート : 水の比を有する、化合物 1 ・ ベシレート・H<sub>2</sub>Oの実験的 X R P D である。

【図 5 0】図 5 0 は、化合物 1 ・ ベシレート・H<sub>2</sub>Oの D S C トレースである。

【図 5 1】図 5 1 は、化合物 1 ・ ベシレート・H<sub>2</sub>Oの T G A トレースである。

【図 5 2】図 5 2 は、化合物 1 の種々の固体形態を投与したイヌの血漿レベルのグラフを示す。

【 0 1 0 5 】

詳細な説明

#### 化合物 1 の固体形態およびその製造方法

化合物 1 は、塩および共溶媒和物を含む、種々の固体形態で製造されている。化合物 1 の 2 種の結晶形態（フォーム A および B）は、2006 年 12 月 28 日出願の米国特許出願番号第 11 / 647, 505 号に開示される。本発明者らは、本明細書中、フォーム I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV および XVI を含む、化合物 1 の 16 個の新規の固体形態を記載する。これらの個々の固体形態の参照フォーム、名称、および化学量論を以下の表 1 に示す。

【 0 1 0 6 】

10

20

30

## 【表 1】

表 1：化合物 1 の固体形態

参照フォーム	名称	化学量論
I	化合物 1・2-メチル酪酸	1 : 1
I I	化合物 1・プロピレングリコール	1 : 1
I I I	化合物 1・PEG 400・K O A c	2 : 1 : 1 : 1
I V	化合物 1・乳酸	1 : 1
V	化合物 1・イソ酪酸	1 : 2
V I	化合物 1・プロピオン酸	1 : 2
V I I	化合物 1・エタノール	1 : 1.5
V I I I	化合物 1・2-プロパノール	1 : 1.5
I X	化合物 1・H <sub>2</sub> O	1 : 1
X	化合物 1・ベシレート (フォーム A)	1 : 1
X I	化合物 1・ベシレート (フォーム B)	1 : 1
X I I	化合物 1・ベシレート (フォーム D)	1 : 1
X I I I	化合物 1・ベシレート (フォーム E)	1 : 1
X I V	化合物 1・ベシレート (フォーム F)	1 : 1
X V	化合物 1・ベシレート	2 : 1
X V I	化合物 1・ベシレート・H <sub>2</sub> O	1 : 2 : 1

10

20

## 【0107】

フォーム I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、X、X I I I、X V および X V I の結晶形態は、解析されている。これらの結晶フォームの構造データを以下に示す。各形態のデータは、Mo K $\alpha$  放射線を用いて 120 K で Bruker 1000 SMART CCD 回折計によってか、または Cu K $\alpha$  放射線を用いて 100 K で Bruker APEX II CCD 回折計で集めた。単結晶を母液から取り出した。データを、APEX ソフトウェアでインデックスを付し、統合し、そしてスケーリングした。構造を、SHELX-TL パッケージで解析し、精密化した。

30

## 【0108】

いくつかの例において、マーキュリーソフトウェアを用いて、単結晶構造からの粉末回折パターンをシミュレートした。

## 【0109】

【表 2】

表 2：フォーム I、I I I、I V および V の単結晶解析

参照フォーム	I	I I I	I V
実験式	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>66</sub> H <sub>93</sub> N <sub>4</sub> O <sub>17</sub> K <sub>1</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
温度	120(2)K	120(1)K	100(2)K
結晶系	三斜晶系	単斜晶系	三斜晶系
空間群	P - 1	P 2 / n	P - 1
単位格子寸法	a = 10.5124(7) Å	a = 14.550(4) Å	a = 9.0529(2) Å
	b = 16.1651(11) Å	b = 14.497(4) Å	b = 11.9426(2) Å
	c = 17.6665(11) Å	c = 16.524(4) Å	c = 12.2999(3) Å
	α = 102.858(2)°	α = 90°	α = 95.6860(10)°
	β = 101.656(2)°	β = 95.922(9)°	β = 103.3120(10)°
	γ = 101.066(2)°	γ = 90°	γ = 93.1970(10)°
体積	2776.9(3) Å <sup>3</sup>	3466.8(15) Å <sup>3</sup>	1283.46(5) Å <sup>3</sup>
最終R値 [I > 2 σ(I)]	R 1 = 0.0554 w R 2 = 0.1436	R 1 = 0.1285 w R 2 = 0.3308	R 1 = 0.0775 w R 2 = 0.1753

10

【0 1 1 0】

20

【表 3】

表 3：フォーム V I、V I I、V I I I および I X の単結晶解析

参照フォーム	V	V I	V I I	V I I I
実験式	C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4.5</sub>	C <sub>28.50</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4.50</sub>
温度	100(2)K	100(2)K	100(2)K	100(2)K
結晶系	三斜晶系	三斜晶系	単斜晶系	単斜晶系
空間群	P - 1	P - 1	P 2 / n	P 2 / n
単位格子寸法	a = 13.3446(4) Å	a = 6.8113(6) Å	a = 16.6284(9) Å	a = 17.0032(7) Å
	b = 14.7878(5) Å	b = 13.1794(10) Å	b = 9.9069(6) Å	b = 9.9160(4) Å
	c = 18.2007(6) Å	c = 17.7558(18) Å	c = 17.1755(9) Å	c = 17.2918(7) Å
	α = 69.328(2)°	α = 110.188(5)°	α = 90°	α = 90°
	β = 79.570(2)°	β = 95.547(6)°	β = 113.932(2)°	β = 113.017(2)°
	γ = 68.757(2)°	γ = 98.168(4)°	γ = 90°	γ = 90°
体積	3126.28(17) Å <sup>3</sup>	1462.5(2) Å <sup>3</sup>	2586.2(2) Å <sup>3</sup>	2683.36(19) Å <sup>3</sup>
最終R値 [I > 2 σ(I)]	R1 = 0.0448 wR2 = 0.1102	R1 = 0.0554 wR2 = 0.1390	R1 = 0.0313 wR2 = 0.0885	R1 = 0.0607 wR2 = 0.1799

30

40

【0 1 1 1】



【表 4】

表 4：フォーム X、X I I I、X V および X V I の単結晶解析

参照フォーム	X	X I I I	X V	X V I
実験式	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	C <sub>54</sub> H <sub>62</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> S	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub>
温度	295 K	100 K	295 K	295 K
結晶系	三斜晶系	単斜晶系	単斜晶系	三斜晶系
空間群	P 1 b a r	P 2 <sub>1</sub> / n	P 2 <sub>1</sub> / c	P 1 b a r
単位格子寸法	a	13.507(3) Å	10.880(2) Å	17.579(7) Å
	b	14.248(3) Å	53.160(11) Å	17.6686(6) Å
	c	15.713(3) Å	11.310(2) Å	18.8730(6) Å
	α	88.64(3) °	90.0°	90.0°
	β	70.69(3) °	116.49(3) °	91.334(2) °
	γ	73.07(3) °	90.0°	90.0°
体積	2721.4(9) Å <sup>3</sup>	5855(2) Å <sup>3</sup>	5860.3(4) Å <sup>3</sup>	1873.35(12) Å <sup>3</sup>
最終R値 [I > 2 σ(I)]	3.68	9.98	19.77	3.83

10

20

## 【0 1 1 2】

## フォーム I

フォーム I は、化合物 1 を温 2 - メチル酪酸中に溶解し、次いで該溶液を冷却することにより結晶化して、単結晶回折により決定される 1 : 1 の化合物 1 : 2 - メチル酪酸比を有する結晶化合物 1 ・ 2 - メチル酪酸を得ることができる。

## 【0 1 1 3】

フォーム I は、25 °C での等温保持中に観察される約 4 . 0 % の最初の重量減少により特徴付けられ得る。ある態様において、フォーム I は、残りの処理溶媒および / または吸着水による可能性が高い、25 °C ないし 60 °C の初期ランプによりさらに特徴付けられ得る。約 20 . 4 % の重量減少が、60 °C ないし 198 °C の温度で観察され、それは、結晶の化学量論における理論的溶媒重量 ( ~ 21 % ) と一致する。吸熱事象は、171 °C ないし 176 °C の温度で観察された。

30

## 【0 1 1 4】

フォーム I は、P - 1 空間群を有する三斜結晶系である。フォーム I は、X R P D により決定される通り、以下の表 5 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【0 1 1 5】

## 【表 5】

表 5：フォーム I の代表的 X R P D ピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度% (%)
5. 8	1 0 0. 0
6. 7	1 1. 0
8. 8	1 3. 3
1 0. 1	9. 1
1 0. 5	5. 0
1 1. 4	2 4. 3
1 3. 9	1 1. 5
1 5. 3	5. 5
1 6. 9	1 4. 6
1 7. 4	1 7. 7
2 0. 4	1 2. 1

10

## 【 0 1 1 6 】

## フォーム I I

フォーム I I は、化合物 1 を加温 / 温プロピレングリコールに溶解し、その後該溶液を冷却することにより結晶化して、1 : 1 の化合物 1 : プロピレングリコール比を有する結晶化合物 1 ・プロピレングリコールを得ることができる。フォーム I I は、約 1 4 4 の開始温度で T G A により示される、約 1 6 . 5 % の重量減少により特徴付けられ得て、それは結晶の化学量論における理論的溶媒重量 ( ~ 1 6 % ) と一致する。吸熱事象は、D S C により示される通り、1 5 9 の温度で観察された。

20

## 【 0 1 1 7 】

フォーム I I は、X R P D により決定される通り、以下の表 6 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【 0 1 1 8 】

## 【表 6】

表 6：フォーム I I の代表的 X R P D ピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度% (%)
1 0. 1	2 8. 2
1 1. 7	1 0 0. 0
1 2. 1	5 2. 2
1 3. 3	1 7. 5
1 3. 7	4 3. 2
1 4. 2	2 4. 8
1 5. 5	2 3. 4
1 8. 1	5 0. 2
1 9. 4	5 6. 4
2 0. 5	6 2. 3
2 2. 6	1 3. 4
2 4. 6	2 1. 0
2 5. 0	3 4. 0

30

40

## 【 0 1 1 9 】

## フォーム I I I

フォーム I I I は、複数の方法を用いて製造され得る。一例において、フォーム I I I

50

は、PEGおよび酢酸カリウムを共に溶解し、次いでPVPを添加して、一旦溶解させ、化合物1を添加し、該溶液を加熱し、次いで冷却することにより製造される。化合物1・PEG400・KOAcの種晶は、2:1:1:1比の化合物1:PEG400:KOAcを有する、化合物1・PEG400・KOAcの結晶化のために添加される。フォームIIIはまた、PEGおよびKOAcを共に混合し、加熱し、次いで化合物1およびEtOAcを添加し、攪拌し、得られた混合物を加熱し、次いで室温まで冷却して製造され、結晶化合物1・PEG400・KOAcが得られ得る。ある態様において、PEG、KOAc、化合物1およびEtOAcを高温または環境温度でスラリーとし、得られる混合物を一晩放置して、化合物1・PEG400・KOAcを得る。ある態様において、PEG、KOAcおよびPVPを共に混合し、溶解するまで加熱し、次いで化合物1およびEtOAcを添加して、溶解するまで攪拌し、得られる溶液を一晩放置して、化合物1・PEG400・KOAcを得る。

10

#### 【0120】

フォームIIIは、TGAにより決定される通り、140 ないし170 の温度範囲で観察される約1.7%の重量減少により特徴付けられ得る。吸熱反応は、概して、DSCにより決定される通り、約172 で観察された。

#### 【0121】

フォームIIIは、単斜結晶系およびP2/n空間群を有することを特徴とする。フォームIIIは、XRPDにより決定される通り、以下の表7に示されるピークの1個以上を含む。

20

#### 【0122】

#### 【表7】

表7：フォームIIIの代表的XRPDピーク

2θ°	強度%
6.2	100.0
8.1	5.4
9.7	6.6
12.2	20.1
13.1	11.7
13.7	73.6
14.4	15.9
16.3	11.5
16.9	20.8
18.5	23.0
19.2	27.1
20.5	22.6

30

#### 【0123】

#### フォームIV

フォームIVは、化合物1および乳酸を、加熱しながらアセトニトリル中に溶解することにより結晶化された。溶媒をゆっくり蒸発させて、1:1比の化合物1:乳酸を有する化合物1・乳酸を得る。フォームIVは、TGAにより観察される通り、約173 の開始温度で、約20.2%のS字状の重量減少により特徴付けられ得る。これは、結晶の化学量論における理論的溶媒重量(～19%)と一致する。吸熱事象は、DSCにより決定される通り、概して約170 で観察され、次いで吸熱事象が275 ないし282 の温度範囲で観察される。

40

#### 【0124】

フォームIVは、三斜結晶系およびP-1空間群を有することを特徴とする。フォームIVは、XRPDにより決定される通り、以下の表9に示されるピークの1個以上を含む

50

。

【 0 1 2 5 】

【 表 8 】

表 8 : フォーム I V の代表的 X R P D ピーク

角度 ( $2 \theta ^{\circ}$ )	強度 (%)
7 . 3	1 0 0 . 0
1 1 . 3	1 6 . 0
1 3 . 4	1 4 . 1
1 4 . 4	1 6 . 7
1 5 . 4	1 7 . 5
1 7 . 2	1 3 . 8
1 8 . 0	1 4 . 8
1 8 . 7	1 4 . 7
1 9 . 5	1 4 . 4
2 1 . 7	2 3 . 9

10

【 0 1 2 6 】

フォーム V

フォーム V は、化合物 1 を温イソ酪酸中に溶解し、得られる溶液を冷却することにより結晶化されて、1 : 1 比の化合物 1 : イソ酪酸を含む化合物 1 ・イソ酪酸を得た。フォーム V は、T G A を用いて、6 0 ないし 1 8 4 の温度範囲で観察される約 3 0 . 1 % の S 字状重量減少により特徴付けられ得る。このことは、結晶の化学量論における理論的溶媒重量 ( ~ 2 1 % ) と一致する。吸熱事象は、D S C サーモグラムで約 1 1 7 にて観察された。

20

【 0 1 2 7 】

フォーム V は、三斜結晶系および P - 1 空間群を有することを特徴とし得る。フォーム V は、X R P D により決定される通り、以下の表 1 0 に示されるピークの 1 個以上を含む。

。

【 0 1 2 8 】

30

【表 9】

表 9：フォーム V の代表的 X R P D ピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度% (%)
5. 2	3 6. 5
6. 5	4 1. 5
9. 4	1 0 0. 0
1 0. 3	2 0. 3
1 2. 6	4 1. 1
1 3. 3	1 3. 1
1 4. 2	1 7. 9
1 5. 0	1 5. 6
1 5. 5	2 6. 1
1 6. 0	1 2. 8
1 8. 0	8 1. 8
1 8. 4	3 7. 1
1 8. 8	3 2. 8
1 9. 4	2 3. 6
1 9. 9	3 3. 7
2 0. 7	1 7. 5
2 1. 2	1 9. 9
2 5. 3	1 2. 1
2 7. 6	1 5. 0

10

20

## 【 0 1 2 9 】

フォーム V I

フォーム V I は、化合物 1 をプロピオン酸中に溶解し、該溶液を温め、次いで冷却することにより結晶化されて、1 : 2 比の化合物 1 : プロピオン酸を有する化合物 1 ・プロピオン酸を得た。フォーム V I は、T G A を用いて 6 0 ないし 1 6 0 の温度範囲で観察される約 2 6 . 5 % の S 字状重量減少を有することを特徴とし得る。これは、結晶の化学量論における理論的溶媒重量 ( ~ 2 1 % ) と一致する。吸熱事象は、概して、D S C サーマグラムにて約 1 0 7 で観察された。

30

## 【 0 1 3 0 】

フォーム V I は、三斜結晶系および P - 1 空間群を有することを特徴とし得る。フォーム V I は、X R P D により決定されるとおり、以下の表 1 1 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【 0 1 3 1 】

## 【表 10】

表 10：フォーム V I の代表的 X R P D ピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
5. 3	84. 9
7. 1	74. 7
10. 3	100. 0
10. 7	36. 0
13. 1	30. 8
16. 0	30. 3
18. 8	75. 3
19. 7	28. 9
20. 1	29. 6

10

## 【0132】

## フォーム V I I

フォーム V I I は、化合物 1 をエタノール中に溶解し、該溶液を温め、次いで冷却することにより結晶化させて、1 : 1. 5 比の化合物 1 : エタノールを有する化合物 1・エタノールを得た。フォーム V I I は、T G A を用いて、60 ないし 121 の温度範囲で観察される約 13. 4 % の重量減少を有することを特徴とし得る。広範な吸熱事象は、概して、D S C サーマグラムにて約 180 で観察された。発熱事象は、概して、約 241 で観察された。

20

## 【0133】

フォーム V I I は、単斜結晶系および P 2 / n 空間群を有することを特徴とし得る。フォーム V I I は、X R P D により決定される通り、以下の表 12 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【0134】

## 【表 11】

表 11：フォーム V I I の代表的 X R P D ピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
6. 2	100. 0
10. 4	5. 2
11. 3	2. 5
12. 4	8. 6
13. 6	6. 5
14. 3	3. 4
15. 1	5. 8
15. 6	2. 7
17. 9	3. 7
18. 6	3. 6
20. 0	2. 8
21. 0	4. 0
22. 8	4. 7
24. 0	5. 5
25. 0	2. 0
27. 6	2. 9
32. 6	1. 5

30

40

50

## 【 0 1 3 5 】

フォーム V I I I

フォーム V I I I は、化合物 1 を 2 - プロパノール中に溶解し、該溶液を温め、次いで冷却することにより結晶化させて、1 : 1 . 5 比の化合物 1 : 2 - プロパノールを有する化合物 1 ・ 2 - プロパノールを得た。フォーム V I I I は、T G A を用いて、6 0 ないし 2 0 1 の温度範囲で観察される約 1 8 . 9 % の重量減少により特徴付けられ得る。これは、結晶の化学量論における理論的溶媒重量 ( ~ 1 9 % ) と一致する。吸熱事象は、概して、D S C により決定される通り、およそ 1 8 1 で観察された。発熱事象は、概して、およそ 2 3 6 で観察された。

10

## 【 0 1 3 6 】

フォーム V I I I は、単斜結晶系および P 2 / n 空間群を有することを特徴とし得る。フォーム V I I I は、X R P D により決定される通り、以下の表 1 3 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【 0 1 3 7 】

## 【表 1 2】

表 1 2 : フォーム V I I I の代表的 X R P D ピーク

角度 ( 2 $\theta$ ° )	強度 (%)
6 . 2	1 0 0 . 0
1 0 . 3	1 7 . 4
1 2 . 3	2 8 . 7
1 3 . 5	1 8 . 2
1 4 . 0	1 7 . 4
1 5 . 1	2 0 . 3
1 8 . 5	2 2 . 2
2 0 . 7	1 9 . 4
2 2 . 5	1 8 . 4
2 3 . 8	1 8 . 2

20

## 【 0 1 3 8 】

30

フォーム I X

フォーム I X は、過剰量のアモルファス化合物 1 を水に添加して懸濁液を形成し、該懸濁液を室温で攪拌することにより製造された。固体を液体と分離し、室温で乾燥させて、1 : 1 比の化合物 1 : H <sub>2</sub> O を有する化合物 1 ・ H <sub>2</sub> O を得た。

## 【 0 1 3 9 】

フォーム I X は、T G A により決定される通り、6 0 ないし 1 8 5 で 5 . 9 % の重量減少を有し、~ 1 . 3 7 当量の水を供する。融解前に一定の重量が減少する。融解時の無形段階は、溶媒和物を示唆する。フォーム I X はまた、D S C により決定される通り、8 7 および 1 8 7 で吸熱し ; 2 4 0 で再結晶化が始まり ; そして、3 0 5 で融解 / 分解することを特徴とする。

40

## 【 0 1 4 0 】

フォーム I X は、X R P D により決定される通り、2 でのピークの 1 個以上を含む : 6 . 1 7、7 . 6 1、8 . 4 0、1 1 . 0 2、1 2 . 3 3、1 4 . 8 3、1 6 . 1 4、1 7 . 1 1、1 7 . 9 6、1 8 . 5 5、1 9 . 4 3、2 1 . 0 5、2 2 . 5 6、2 3 . 3 7、2 3 . 9 4、2 4 . 8 6、2 5 . 5 0、2 6 . 7 2、2 7 . 5 1、2 9 . 6 0、3 3 . 4 8 および 3 6 . 7 8。

## 【 0 1 4 1 】

フォーム X

フォーム X は、化合物 1、ベンゼンスルホン酸および酢酸イソプロピルのスラリーを攪拌することにより製造された。得られるスラリーを室温で攪拌し、濾過して、1 : 1 比の

50

化合物 1：ベシレートを含む化合物 1・ベシレートを得た。吸熱事象は、図 37 に示す通り、概して、DSC により約 179 で観察された。

【0142】

フォーム X は、XRPD により決定される通り、以下の表 14 に示されるピークの 1 個以上を含む。

【0143】

【表 13】

表 14：フォーム X の代表的 XRPD ピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
7.0	96
12.9	14
13.8	38
15.6	17
16.4	33
17.0	10
17.5	10
18.4	16
18.7	100
18.9	17
19.9	11
20.2	19
21.1	83
22.0	47
22.3	12
22.7	23
23.3	21
25.3	21
26.1	30
26.3	21
26.6	17
26.9	25
27.2	15
28.0	22

10

20

30

【0144】

フォーム XI

フォーム XI は、化合物 1、ベンゼンスルホン酸およびアセトニトリルのスラリーを攪拌することにより製造された。得られるスラリーを加熱し、冷却し、そして濾過および乾燥させて、1:1 比の化合物 1：ベシレートを有する化合物 1・ベシレートを得た。吸熱事象は、概して、図 39 に示す通り、DSC により約 160 で観察された。

40

【0145】

フォーム XI は、XRPD により決定される通り、以下の表 15 に示されるピークの 1 個以上を含む。

【0146】



## 【表 1 4】

表 1 5 : フォーム X I の代表的 X R P D ピーク

角度 ( $2\theta$ )	強度 (%)
6 . 2	1 0 0
9 . 4	1 1
1 0 . 7	1 5
1 2 . 5	1 2
1 2 . 8	1 7
1 3 . 6	1 1
1 5 . 2	4 8
1 6 . 5	1 7
1 6 . 7	1 9
1 6 . 9	1 9
1 7 . 5	3 1
1 8 . 0	1 2
1 9 . 1	2 4
1 9 . 4	1 2
2 0 . 0	1 8
2 0 . 4	1 6
2 1 . 0	2 8
2 1 . 5	1 3
2 2 . 8	1 6
2 4 . 4	1 6
2 4 . 9	1 5
2 6 . 6	1 4
2 7 . 4	1 5
2 8 . 9	2 6

10

20

30

## 【 0 1 4 7 】

フォーム X I I

フォーム X I I は、化合物 1、ベンゼンスルホン酸およびトルエンのスラリーを攪拌することにより製造された。得られるスラリーを加熱し、冷却し、そして濾過して、1 : 1 比の化合物 1 : ベシレート (フォーム D) を有する化合物 1 ・ベシレートを得た。フォーム X I I は、T G A により決定される通り、約 1 8 3 で最初の重量減少を開始することにより特徴付けられ得る。吸熱事象は、概して、図 4 1 に示される通り、D S C により約 1 9 1 で観察され得る。

## 【 0 1 4 8 】

フォーム X I I は、X R P D により決定される通り、以下の表 1 6 に示されるピークの 1 個以上を含む。

40

## 【 0 1 4 9 】

## 【表 15】

表 16：フォームX I I の代表的X R P Dピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
6.8	100
12.6	13
13.4	17
15.0	17
16.0	16
16.3	11
16.8	11
17.8	14
18.9	58
19.5	11
21.2	13
21.6	10
23.5	17
26.8	10
29.9	14

10

20

## 【0150】

## フォームX I I I

フォームX I I I は、化合物 1、ベンゼンスルホン酸および酢酸イソプロピルのスラリーを攪拌することにより製造された。得られるスラリーを加熱し、冷却し、そして濾過して、1：1比の化合物 1：ベシレートを含む化合物 1・ベシレートを得た。フォームX I I I は、TGAにより決定される通り、約 184 での最初の重量減少の開始により特徴付けられ得る。吸熱事象は、概して、図 44 に示される通り、DSCにより約 193 で観察され得る。

30

## 【0151】

フォームX I I I は、XRPDにより決定される通り、以下の表 17 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【0152】

## 【表 16】

表 17：フォームX I I Iの代表的X R P Dピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
3. 4	1 9
6. 7	1 0 0
9. 3	5
1 0. 1	4
1 1. 0	6
1 1. 6	3
1 2. 4	1 8
1 2. 6	1 2
1 3. 3	1 6
1 4. 8	1 9
1 5. 5	5
1 6. 0	1 0
1 6. 7	1 5
1 7. 4	2 2
1 7. 7	1 5
1 8. 2	1 6
1 8. 8	3 9
1 9. 6	9
2 0. 2	1 6
2 0. 7	1 1
2 1. 1	1 5
2 1. 8	8
2 2. 1	7
2 2. 6	1 3
2 3. 1	7
2 3. 5	1 6

10

20

30

【表 17】

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
23.9	8
24.7	15
25.2	12
25.9	8
26.5	6
27.1	6
27.6	8
28.5	12
29.6	10
30.1	8
30.7	5
31.3	7
31.7	5
32.3	6
33.3	6
34.3	10
34.8	6
35.4	5
35.9	5
36.3	4
36.8	4
37.4	4
38.4	6
39.7	5

10

20

## 【0153】

30

フォームXIV

フォームXIVは、化合物1、ベンゼンスルホン酸、ならびに2-メチルテトラヒドロフランおよび酢酸イソプロピルの混合物のスラリーを攪拌することにより製造された。得られるスラリーを加熱し、冷却し、そして濾過して、1:1比の化合物1:ベシレートを含む化合物1・ベシレートを得た。吸熱事象は、概して、図47に示す通り、DSCにより約168で観察され得る。

## 【0154】

フォームXIVは、XRPDにより決定される通り、以下の表18に示されるピークの1個以上を含む。

## 【0155】

40

【表 18】

表 18：フォームXIVの代表的XRPDピーク

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
5. 0	1 0
6. 5	9 3
9. 4	1 9
1 2. 0	2 2
1 2. 4	1 3
1 2. 7	3 7
1 3. 2	3 1
1 4. 7	1 2
1 5. 2	1 5
1 5. 7	3 5
1 6. 2	3 0
1 6. 5	6 1
1 6. 9	2 1
1 7. 3	3 0
1 7. 7	2 8
1 7. 9	4 0
1 8. 6	1 0 0
1 8. 8	6 2
1 9. 1	2 7
1 9. 7	5 9

10

20

【表 19】

角度 ( $2\theta^\circ$ )	強度 (%)
20.2	20
20.5	19
20.8	25
21.0	28
21.6	23
21.9	18
22.1	15
22.7	11
23.4	20
24.0	59
24.9	17
25.2	14
25.7	21
26.0	16
26.6	24
26.9	16
27.6	24
28.1	19
28.7	20
29.3	21
30.0	15

10

20

## 【0156】

## フォームXV

フォームXVは、化合物1、0.6当量のベンゼンスルホン酸および酢酸イソプロピルのスラリーを攪拌することにより製造された。得られるスラリーを室温で攪拌し、濾過して、2:1比の化合物1:ベシレートを含む化合物1・ベシレートを得た。

30

## 【0157】

フォームXVは、XRPDにより決定される通り、以下の表19に示されるピークの1個以上を含む。

## 【0158】

## 【表 20】

表 19 : フォーム X V の代表的 X R P D ピーク

角度観測 ( $2\theta$ )	強度 (%)
5. 2	7 6
8. 7	3 2
1 0. 2	3 1
1 0. 7	3 5
1 1. 2	7 4
1 2. 4	7 1
1 3. 9	4 3
1 4. 9	1 0 0
1 5. 2	6 8
1 6. 1	4 0
1 7. 4	6 1
1 8. 0	4 3
1 8. 6	9 6
1 9. 0	2 6
1 9. 6	3 0
2 0. 5	2 0
2 0. 9	3 5
2 1. 4	3 1
2 2. 9	3 3
2 3. 3	4 5
2 3. 7	2 9
2 4. 0	2 0
2 4. 7	6 5
2 6. 1	2 4
2 6. 6	2 9
2 7. 6	2 6
2 8. 7	2 2
2 9. 5	2 1

10

20

30

40

## 【0159】

## フォーム X V I

フォーム X V I は、化合物 1 ・ベシレート ( 1 : 1 ) 、ベンゼンスルホン酸、酢酸エチルおよび酢酸イソプロピルのスラリーを攪拌することにより製造された。得られるスラリーを室温で攪拌し、濾過して、1 : 2 : 1 比の化合物 1 : ベシレート :  $H_2O$  を有する化合物 1 ・ベシレートを得た。フォーム X V I は、T G A により決定される通り、約 1 0 6

での最初の重量減少の開始により特徴付けられ得る。吸熱事象は、図 5 1 に示す通り、概して、D S C により約 1 0 3 で観察され得る。

## 【0160】

フォーム X V I は、X R P D により決定される通り、以下の表 2 0 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【0161】

## 【表 2 1】

表 2 0 : フォーム X V I の代表的 X R P D ピーク

角度観測 ( $2\theta$ )	強度 (%)
5 . 1	1 0 0
8 . 7	1
1 0 . 2	2
1 2 . 1	1
1 3 . 1	3
1 3 . 6	1
1 4 . 0	1
1 7 . 8	4
1 8 . 2	3
1 8 . 5	1
1 9 . 8	1
2 0 . 3	5
2 1 . 1	2
2 1 . 8	4
2 2 . 6	2
2 2 . 9	2
2 3 . 3	1
2 3 . 6	1
2 4 . 2	3
2 4 . 5	2
2 5 . 4	7
2 6 . 1	3
2 6 . 5	2
2 6 . 9	1
2 7 . 3	3
2 7 . 6	2

10

20

30

## 【 0 1 6 2 】

## 化合物 1 およびその固体形態の使用方法

さらに別の局面において、本発明は、C F T R により仲介される状態、疾患または障害の処置方法を提供する。ある態様において、本発明は、C F T R 活性の欠損と関係する状態、疾患または障害の処置方法であって、本明細書に記載の化合物 1 の固体形態（例えばフォーム I ないし X V I のうちの 1 個）を含む組成物を、それを必要とする対象、好ましくは哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 1 6 3 】

本明細書で用いる“C F T R 仲介疾患”は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線維素溶解欠損症、例えばプロテイン C 欠乏症、1 型遺伝性血管浮腫、脂質代謝異常症、例えば家族性コレステロール血症、1 型カイロミクロン血症、無 - リポタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えばアイセル病 / 偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ / テイ - サックス病、クリグラー - ナジャー II 型、多発性内分泌腺症 / 高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase) 欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカン糖鎖異常 (glycanosis) C D G 1 型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、A C T 欠損症、尿崩症 (D I )、ニューロフィシン性 (neurophyseal) D I、腎性 D I、シャルコー - マリー - トゥース症候群、ペリツェーウス - メルツバッヒャー病、神

40

50



経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調Ⅰ型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核(dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、ならびに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト-ヤコブ病、ファブリー病、ストロイスラー-シャインカー症候群、COPD、角膜乾燥症およびシェーグレン病から選択される疾患である。

【0164】

ある態様において、本発明は、嚢胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血-線維素溶解欠損症、例えばプロテインC欠乏症、1型遺伝性血管浮腫、脂質代謝異常症、例えば家族性コレステロール血症、1型カイロミクロン血症、無-リボタンパク血症、リソソーム蓄積症、例えばアイセル病/偽ハーラー症候群、ムコ多糖症、サンドホッフ/テイ-サックス病、クリグラー-ナジャーⅡ型、多発性内分泌腺症/高インスリン血症、真性糖尿病、ラロン型小人症、ミエロペルオキシダーゼ(myeloperoxidase)欠損症、原発性副甲状腺機能低下症、黒色腫、グリカン糖鎖異常(glycanosis)CDG1型、遺伝性気腫、先天性甲状腺機能亢進、骨形成不全症、遺伝性低フィブリノーゲン血症、ACT欠損症、尿崩症(DI)、ニューロフィシン性(neurophyseal)DI、腎性DI、シャルコー-マリー-トウス症候群、ペリツェウス-メルツパッヒャー病、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺(plasy)、ピック病、いくつかのポリグルタミン神経障害、例えばハンチントン病、脊髄小脳性運動失調Ⅰ型、脊髄性および延髄性筋萎縮症、歯状核赤核(dentatorubral)・淡蒼球ルイ体萎縮症、および筋緊張性ジストロフィー、ならびに海綿状脳障害、例えば遺伝性クロイツフェルト-ヤコブ病(プリオンタンパク質の代謝欠陥による)、ファブリー病、ストロイスラー-シャインカー症候群、COPD、角膜乾燥症またはシェーグレン病の処置方法であって、有効量の、本明細書に記載の化合物1の固体形態(例えば、フォームIないしXVIのうち1個)を含む組成物を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

10

20

【0165】

別の好ましい態様によれば、本発明は、本明細書に記載の化合物1の固体形態(例えば、フォームIないしXVIのうち1個)を含む組成物を哺乳動物に投与する工程を含む、嚢胞性線維症の処置方法を提供する。本発明によれば、化合物1の固体形態またはその薬学的に許容される組成物の“有効量”は、上記の何れかの疾患の処置またはその重篤度の軽減に有効な量である。

30

【0166】

化合物1の固体形態(例えばフォームIないしXVIのうちの1個)またはその薬学的に許容される組成物を、上記の疾患の1種以上の処置またはその重篤度の軽減に有効な量、および有効な何れかの投与経路を用いて投与し得る。

【0167】

ある態様において、本明細書に記載の化合物1の固体形態(例えばフォームIないしXVIのうちの1個)またはその薬学的に許容される組成物は、呼吸器および非呼吸器上皮の頂端部膜において残留CFTR活性を呈する患者における嚢胞性線維症の処置または重篤度の軽減に有用である。上皮表面での残留CFTR活性の存在は、当技術分野における公知方法、例えば標準電気生理学的、生化学的または組織化学的技術を用いて容易に検出され得る。かかる方法は、インピボもしくはエキスピボ電気生理学的技術、汗もしくは唾液Cl<sup>-</sup>濃度の測定、またはエキスピボ生化学的もしくは組織化学的技術を用いて細胞表面密度をモニターすることによりCFTR活性を同定するものである。上記方法を用いると、残留CFTR活性は、異なる様々な突然変異について異型接合性または同型接合性である患者、例えば最も一般的な突然変異であるF508について同型接合性または異型接合性である患者から容易に検出され得る。

40

【0168】

一態様において、本明細書に記載の化合物1の固体形態(例えばフォームIないしXVIのうちの1個)またはその薬学的に許容される組成物は、残留CFTR活性を呈する任

50

意の遺伝子型、例えばクラスIII突然変異群（損なわれた調節または開閉）、クラスI V突然変異群（改変された伝導性）、またはクラスV突然変異群（合成の減少）に含まれる患者における嚢胞性線維症の処置またはその重篤度の軽減に有用である（Lee R.Choo - Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I,II,III,IV,and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy;Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000）。残留CFTR活性を呈する他の患者の遺伝子型は、これらのクラスの一つに同型接合性であるか、またはクラスI突然変異群、クラスII突然変異群、または分類されない突然変異群を含む、他のクラスの突然変異群と異型接合性である患者を含む。

#### 【0169】

10

一態様において、本明細書に記載の化合物1の固体形態（例えばフォームIないしX V Iのうちの1個）またはその薬学的に許容される組成物は、ある種の臨床遺伝子型、例えば、典型的には上皮の頂端側膜における残留CFTR活性の量と相関関係を有する中程度～軽度臨床遺伝子型に含まれる患者における嚢胞性線維症の処置またはその重篤度の軽減に有用である。かかる遺伝子型は、脾臓機能不全を呈する患者または特発性脾炎および先天性両側精管欠損症、または軽度の肺疾患を有すると診断された患者を含む。

#### 【0170】

必要とされる正確な量は、対象の種、年齢および全身状態、感染症の重篤度、特定の薬剤、その投与方法などにより対象間で異なり得る。本発明の化合物は、好ましくは、投与し易く、投与量の均一性が保たれる単位用量形態で処方される。本明細書で用いる“単位用量形態”の語は、処置すべき患者に適当な薬剤の物理的に独立した単位を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の総1日投与量は、信頼できる医学的判断の範囲内で、担当医により決定され得る。特定の患者または生物に特異的な有効投与量レベルは、処置すべき障害および障害の重篤度；使用される特定化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全身的健康状態、性別および食事療法；投与時間、投与経路、および使用される特定化合物の排泄速度；処置の持続時間；使用される特定化合物と併用または同時使用される薬剤、および医学分野で公知の同様の因子を含む様々な因子により変動し得る。本明細書で用いる用語“患者”は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

20

#### 【0171】

30

本発明の薬学的に許容される組成物は、処置すべき感染の重篤度によって、ヒトおよび他の動物に、経口、経直腸、非経腸的、嚢内、腔内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏またはドロップにより）、経口もしくは経鼻スプレーなどとして頬内（bucally）に投与され得る。ある態様において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり、対象の体重1kg当たり、約0.01mgないし約50mg、好ましくは約1mgないし約25mgの用量レベルで1日1回以上、経口投与または非経腸投与され得る。

#### 【0172】

経口投与のための液体投与形態には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが含まれるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体投与形態は、例えば水または他の溶媒のような当技術分野で常用される不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、風味剤および香料を含み得る。

40

#### 【0173】

注射製剤、例えば滅菌注射水溶液または油性懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤およ

50

び懸濁剤を用いる公知技術にしたがって製剤され得る。滅菌注射製剤はまた、非経腸的に許容される非毒性の希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液であり得る。使用可能な許容されるビークルおよび溶媒には、水、リンゲル液、U. S. P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、好都合には滅菌固定油が溶媒または懸濁媒質として使用される。この目的のため、合成モノ - またはジグリセリドを含む低刺激の固定油が使用され得る。さらに、オレイン酸のような脂肪酸が注射液の製造に使用される。

【 0 1 7 4 】

注射製剤は、例えば、除菌フィルターでの濾過、または使用前に滅菌水または他の無菌注射媒質に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。

【 0 1 7 5 】

本発明の化合物の効果を長引かせるため、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせるのが望ましい場合が多い。これは、水溶性が乏しい結晶性またはアモルファス材の液体懸濁液の使用により達成され得る。また、化合物の吸収速度はその溶解速度に左右され、その溶解速度は結晶の大きさおよび結晶形態に左右され得る。別法としては、化合物を油性ビークルに溶解または懸濁することにより、非経腸投与される化合物形態の吸収を遅らせる。注射可能デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリドのような生物分解性ポリマーで化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成させることにより製造される。ポリマーに対する化合物の割合および使用される特定ポリマーの性質によって、化合物の放出速度は制御され得る。他の生物分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）がある。デポー形注射可能製剤はまた、身体組織と適合し得るリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることにより製造される。

【 0 1 7 6 】

直腸または腔投与用組成物は、好ましくは、環境温度では固体であるが体温では液体であるため、直腸または腔で溶解し、活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと本発明化合物を混合することにより製造され得る坐剤である。

【 0 1 7 7 】

経口投与用固体投与形態には、カプセル剤、錠剤、丸薬、散剤および顆粒がある。かかる固体投与形態では、活性化合物を少なくとも 1 種の薬学的に許容される不活性賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および / または a ) 充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b ) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム、c ) 保湿剤（humectant）、例えばグリセリン、d ) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウム、e ) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f ) 吸収加速剤、例えば第四級アンモニウム化合物、g ) 湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセリンモノステアレート、h ) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに i ) 滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、該投与形態は緩衝剤も含み得る。

【 0 1 7 8 】

類似タイプの固体組成物はまた、上記賦形剤、例えばラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる軟および硬ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒の固体投与形態は、コーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび製薬業界で公知の他のコーティングにより製造され得る。それらは、所望により乳白剤を含んでいてもよく、それらが有効成分（複数可）のみを、または優先的に腸管のある部分で、所望により遅延式で放出す

る組成を有し得る。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスがある。類似タイプの固体組成物もまた、賦形剤、例えばラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いる軟および硬ゼラチンカプセルにおける充填剤として使用され得る。

#### 【 0 1 7 9 】

活性化合物はまた、上記の 1 種以上の賦形剤を含むマイクロカプセル形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒の固体投与形態は、コーティングおよびシエル、例えば腸溶コーティング、放出制御型コーティングおよび製薬業界で公知の他のコーティングにより製造され得る。上記固体投与形態では、活性化合物を、スクロース、ラクトースまたはデンプンのような少なくとも 1 種の不活性希釈剤と混合し得る。かかる投与形態はまた、通常実践している通り、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば錠剤滑剤および他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微晶性セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投与形態はまた緩衝剤を含み得る。それらは、所望により乳白剤を含んでいてよく、それらが有効成分（複数可）のみを、または優先的に腸管のある部分で、所望により遅延式で放出する組成を有し得る。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスがある。

10

#### 【 0 1 8 0 】

本発明化合物の局所または経皮投与用投与形態には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬またはパッチがある。滅菌条件下で、活性化合物を薬学的に許容される担体および必要な防腐剤または必要に応じて緩衝剤と混合する。眼用処方物、点耳薬および点眼薬もまた、本発明の範囲内に含まれるものとする。さらに、本発明は、身体への化合物の制御型送達という追加利点を有する経皮パッチの使用も包含する。かかる投与形態は、化合物を適当な媒質に溶解または分散することにより製造される。また、吸収促進剤を用いることにより、皮膚への化合物の浸透を高め得る。速度制御膜を設けるか、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることにより速度は制御され得る。

20

#### 【 0 1 8 1 】

本明細書に記載の化合物 1 の固体形態（例えば、フォーム I ないし X V I のうち 1 個）またはその薬学的許容される組成物は、併用療法で使用され得るものであり、すなわち、本明細書に記載の固体形態またはその薬学的に許容される組成物は、1 種以上の他の所望の治療剤または医学的処置と同時に、または先行して、または後続して投与され得る。併用レジメンで用いる治療（治療剤または方法）の特定組合せでは、所望の治療剤および/または処置の適合性ならびに達成すべき所望の治療効果を考慮するべきである。また、使用される治療剤は、同一疾患について所望の効果を達成し得る（例えば、本発明化合物は、同一疾患の処置に使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、またはそれらは異なる効果（例えば、副作用の抑制）を達成し得るものとする。本明細書で 사용되는、特定疾患または状態を処置または予防するために通常投与される追加的治療薬は、“処置すべき疾患または状態に適当である”ものとして知られている。

30

#### 【 0 1 8 2 】

一態様において、追加薬剤は、粘液溶解剤、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染剤、抗炎症剤、本発明の化合物以外の C F T R モジュレーター、または栄養剤から選択される。

40

#### 【 0 1 8 3 】

本発明の組成物中に存在する追加的治療薬の量は、唯一の有効成分としてその治療薬を含む組成物において通常投与される量を超えることはない。好ましくは、本発明に記載の組成物における追加治療薬の量は、唯一の治療有効成分としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約 5 0 % ~ 1 0 0 % の範囲であり得る。

#### 【 0 1 8 4 】

本明細書に記載の化合物 1 の固体形態（例えば、フォーム I ないし X V I のうち 1 個）またはその薬学的に許容される組成物はまた、移植可能な医療装置、例えばプロテーゼ（prosthese）、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルをコーティングする組成

50

物に組み込まれ得る。従って、本発明は、別の局面において、本明細書に記載の化合物 1 の固体形態またはその薬学的に許容される組成物、本明細書クラスおよびサブクラスにおける組成物、ならびに上記の移植可能な装置のコーティングに適切な担体を含む移植可能な装置をコーティングする組成物を包含する。さらに別の局面において、本発明は、本明細書に記載の化合物 1 の固体形態（例えば、フォーム I ないし X V I のうち 1 個）またはその薬学的に許容される組成物、および移植可能な上記装置のコーティングに適切な担体を含む組成物によりコーティングされた移植可能な装置を包含する。適当なコーティングおよびコーティングされた移植可能な装置の一般的製造法は、米国特許第 6 0 9 9 5 6 2 号、同第 5 8 8 6 0 2 6 号および同第 5 3 0 4 1 2 号に報告されている。コーティングは、典型的には生物適合性ポリマー材、例えばヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ酪酸、エチレンビニルアセテート、およびそれらの混合物である。コーティングは、所望により、組成物において放出制御特性を付与するためのフルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組合せの適当な保護膜によりさらに被覆され得る。

#### 【実施例】

#### 【0185】

#### 実施例

他に特記されない限り、X R D データを、Highstar area 検出器を備える Bruker D8 Discover powder 回折計で集めた。C u K 密封管放射線を 4 0 k V、3 5 m A で用いた。サンプルを、室温でゼロバックグラウンドのシリコン・ウエハー上に置いた。各サンプルについて、2 種のデータフレームを 2 個の異なる 2 角度：8 ° および 2 6 ° でそれぞれ 1 2 0 秒で集めた。該フレームデータを G A D D S ソフトウェアで統合し、E V A ソフトウェアで重ね合わせた。

#### 【0186】

フォーム V データを、室温にて C u K 1 放射線を用いて Inel Equinox 1000 回折計で集めた。サンプルをアルミプレート上に置いた。

#### 【0187】

熱重量測定に使用される TGA Q500 V6.3 Build 189 (TA Instruments, New Castle, DE) により熱重量測定 (T G A) を実施した。温度をニッケルでキュリー点まで平衡させた。1 0 ~ 2 0 m g のサンプルを平衡化し、6 0 分間 2 5 で維持し、その後 2 5 ないし 3 0 0 まで 1 0 / 分の加熱速度で走査した。1 0 m l / 分の窒素ガスバランスパージおよび 9 0 m l / 分のサンプルパージを用いた。データを Thermal Advantage Q Series (商標) パージョン 2.2.0.248 ソフトウェアにより集め、Universal Analysis ソフトウェアバージョン 4.1 D (TA Instruments, New Castle, DE) により分析した。記録された数は単分析結果を表す。

#### 【0188】

示差走査熱量測定 (D S C) を、DSC Q100 V9.6 Build 290 (TA Instruments, New Castle, DE) を用いて行った。温度をインジウムで校正し、熱容量をサファイアで校正した。3 ~ 6 m g のサンプルを秤量してアルミニウムパンに入れ、1 個のピンホールを有するリッドを用いて圧着した。サンプルを 3 0 で平衡化し、2 5 ないし 3 5 0 まで、1 0 / 分の加熱速度および 5 0 m l / 分の窒素ガスパージにより走査した。データを Thermal Advantage Q SeriesTM パージョン 2.2.0.248 ソフトウェアにより集め、Universal Analysis ソフトウェアバージョン 4.1 D (TA Instruments, New Castle, DE) により分析した。記録された数はトリプリケートで行われた分析を表す。

#### 【0189】

等温吸着 - 脱離を、VTI symmetric vapor sorption analyzer、モデル S G A - 1 0 0 を用いて 2 5 で行った。温度は 2 5 であった。実験した相対湿度 (R H) 範囲は、5 % ないし 9 5 % R H + 5 % R H 段階であり、0 . 0 1 w t % の平衡基準および 1 8 0 分の最大平衡時間であった。

#### 【0190】

10

20

30

40

50

実施例 1 : フォーム I

70 g の化合物 1 を、4500 ml の温 ( 110 ) 2 - メチル酪酸中に溶解し、その後、該溶液を - 5 まで冷却して一晩放置する。フォーム I のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 1、2、3 および 4 はそれぞれ、フォーム C の実験的 XRPD、フォーム C の TGA トレース、フォーム I の DSC、およびフォーム I の DVS を示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【 0191 】

実施例 2 : フォーム I I

フォーム I I を下記の 2 つの方法を用いて製造した。

1 . 54 . 58 g の化合物 1 を、4500 ml のプロピレングリコール中に 100 で溶解した。該溶液を 24 時間かけてゆっくり - 5 まで冷却し、その後、固体を濾過した。

2 . 40 g の化合物 1 を、4500 ml のプロピレングリコール中に + 85 で溶解し、該溶液を - 5 まで冷却し、そして一晩放置した。固体を濾過し、約 60 ml のアセトンで洗浄して、過剰量のプロピレングリコールを除去し、その後、真空乾燥させて、過剰量のアセトンを除去した。

【 0192 】

フォーム I I のサンプルを、複数の技術を用いて分析した。図 5、6、7 および 8 はそれぞれ、フォーム D の実験的 XRPD、フォーム I I の TGA トレース、フォーム I I の DSC、ならびにフォーム I I の DVS を示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【 0193 】

実施例 3 : フォーム I I I

フォーム I I I を下記の 5 つの方法を用いて製造した。

1 . 510 g の PEG を 75 まで加熱し、30 g の酢酸カリウムを添加し、攪拌して溶解させ、そして 12 g の PVP をゆっくり添加し、攪拌して溶解させた。48 g の化合物 1 を添加し、85 で加熱しながら攪拌して溶解させた。その後、溶液を RT まで冷却し、1 % w / w の化合物 1 ・ PEG / KOAc 共形態を種晶として添加した。混合物を一晩放置して、フォーム I I I を得た。

2 . PEG 22 . 91 g および KOAc 8 . 70 g を + 80 まで加熱し、10 g の化合物 1、20 . 548 g の EtOAc を添加し、該系を + 85 で攪拌した。その後、該系を室温まで冷却して、フォーム I I I を得た。

3 . PEG ( 3 . 10 g )、KOAc ( 0 . 6 g )、2 . 5 g の化合物 1 および 9 . 25 g の EtOAc を、75 にて 4 時間でスラリー化し、その後、RT まで冷却して一晩放置し、フォーム I I I を得た。

4 . 3 . 1 g の PEG、0 . 6 g の KOAc、2 . 56 g の化合物 1 および 9 . 25 g の EtOAc を、環境条件にて一晩でスラリー化し、フォーム I I I を得た。

5 . 22 . 5 g の PEG、KOAc 1 . 36 g、PVP 6 g を、溶解、約 80 にて溶解するまで加熱した。その後、24 g の化合物 1 および 240 g の EtOAc を添加し、溶解するまで加熱した。得られる溶液を室温まで冷却し、一晩放置した。0 . 5 g の種晶を RT で添加し、フォーム I I I を得た。

【 0194 】

フォーム I I I のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 9、10、11 および 12 はそれぞれ、フォーム I I I の実験的 XRPD、フォーム I I I の TGA トレース、フォーム I I I の DSC、およびフォーム I I I の DVS を示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【 0195 】

実施例 4 : フォーム I V

化合物 1 100 mg、乳酸 2 ml、アセトニトリル 120 ml を、加熱して混合物を溶解させ、溶媒をゆっくり蒸発させて、フォーム I V の固体を得た。

【 0196 】

フォームVのサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図13、14、15および16はそれぞれ、フォームIVの実験的XRPD、フォームIVのTGAトレース、フォームIVのDSC、およびフォームIVのDVSを示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【0197】

#### 実施例5：フォームV

50gの化合物1を、温イソ酪酸中に90-100で溶解し、数時間かけて5まで冷却し、そして一晩放置した。得られたスラリーを濾過し、rotavapを用いて乾燥させて、フォームVを得た。

【0198】

フォームVのサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図17、18、19および20はそれぞれ、フォームVの実験的XRPD、フォームVのTGAトレース、フォームVのDSC、およびフォームVのDVSを示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【0199】

#### 実施例6：フォームVI

40gの化合物1を、65で4000mlのプロピオン酸中に溶解し、得られる溶液を-5まで冷却して、一晩放置した。得られる固体を真空濾過して乾燥させ、フォームVIを得た。

【0200】

フォームVIのサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図21、22、23および24はそれぞれ、フォームVIの実験的XRPD、フォームVIのTGAトレース、フォームVIのDSC、およびフォームVIのDVSを示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【0201】

#### 実施例7：フォームVII

40-50gの化合物1を、約60ないし約80の温度でエタノール中に溶解し、その後、該溶液を-5まで冷却して、一晩放置した。生成物を濾過により分離し、40で1時間真空乾燥させて、フォームVIIを得た。

【0202】

フォームVIIのサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図25、26、27および28はそれぞれ、フォームVIIの実験的XRPD、フォームVIIのTGAトレース、フォームVIIのDSC、およびフォームVIIのDVSを示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【0203】

#### 実施例8：フォームVIII

40-50gの化合物1を、温2-プロパノール中に溶解し、-5まで冷却した。得られるスラリーを一晩放置した。1時間後、生成物を濾過により分離して、フォームVIIIを得た。

【0204】

フォームVIIIのサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図29、30、31および32はそれぞれ、フォームVIIIの実験的XRPD、フォームVIIIのTGAトレース、フォームVIIIのDSC、およびフォームVIIIのDVSを示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【0205】

#### 実施例9：フォームIX

過剰量のアモルファス化合物1を水に添加し、懸濁液を形成させ、該懸濁液を室温で2時間撹拌した。固体を液体と分離し、室温で乾燥させて、フォームIXを得た。

【0206】

フォームIXのサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図33、34および3

10

20

30

40

50

5 はそれぞれ、フォーム I X の実験的 X R P D、フォーム I X の T G A トレース、フォーム I X の D S C、およびフォーム I X の D V S を示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。

【0207】

実施例 10：フォーム X

10.0 g の化合物 1 および 70 ml の酢酸イソプロピルを反応器中に充填した。5.25 g の無水ベンゼンスルホン酸を、2 個目の反応器を用いて 30 ml の酢酸イソプロピル中に溶解した。ベンゼンスルホン酸溶液を、化合物 1 のスラリー中に充填した。得られるスラリーを室温で 23 時間攪拌し、濾過により分離した。濾過ケーキを酢酸イソプロピルで洗浄し、45 + / - 5 にて真空オープン中で乾燥させて、フォーム X を得た。

10

【0208】

フォーム X のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 36 および 37 は、フォーム X の実験的 X R P D およびフォーム X の D S C を示す。X R P D は、Vantac line 検出器を備える Corundum calibrated Bruker D8 Advance 回折計で記録した。2 角度は、約 2° ないし 40° であって、刻み幅は 0.014° であった。一目盛り当たりの時間は、約 105 ミリ秒であった。Cu K 密封管放射線照射を、環境条件下、40 kV、40 mA で用いた。

【0209】

実施例 11：フォーム X I

12.1 g の無水ベンゼンスルホン酸および 24.92 g の化合物 1 を反応器に充填した。250 ml のアセトニトリルを添加した。得られるスラリーを 60 で 3 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却した。スラリーを濾過し、アセトニトリルで洗浄した。材料を濾液に再懸濁し、85 で 2 時間加熱し、次いで室温まで冷却して、濾過により単離した。この時、湿式ケーキを再び 250 ml のアセトニトリル中に再懸濁し、12.0 g の無水ベンゼンスルホン酸を反応器に充填した。得られるスラリーを 60 で 4 時間加熱し、次いで 40 まで 2 時間冷却し、次いで室温まで冷却して、濾過により単離した。濾過ケーキをアセトニトリルで洗浄し、45 + / - 5 で真空オープン中で乾燥させて、フォーム X I を得た。

20

【0210】

フォーム X I のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 38 および 39 は、フォーム X I の実験的 X R P D およびフォーム X I の D S C をそれぞれ示す。X R P D は、Vantac line 検出器を備える Corundum calibrated Bruker D8 Advance 回折計で記録した。2 角度は、約 2° ないし 40° であって、刻み幅は 0.014° であった。一目盛り当たりの時間は、約 105 ミリ秒であった。Cu K 密封管放射線照射を、環境条件下、40 kV、40 mA で用いた。

30

【0211】

実施例 12：フォーム X I I：

43.6 g のベンゼンスルホン酸一水和物を反応器 A に充填した。2.00 L のトルエン (20.0 容量) を反応器 A に添加した。得られる混合物を加熱還流し、1/2 容量 (1.00 L) に濃縮した。濃縮混合物を 75 + / - 2.5 まで冷却し、次いで、1.00 L のトルエン (10.0 容量) を添加した。この混合物を 40 + / - 2.5 まで冷却した。100 g の化合物 1 (1.0 当量) を反応器 B に添加し、次いで、反応器 A からベンゼンスルホン酸 / トルエン溶液を添加した。得られるスラリーを 85 + / - 2.5 まで加熱し、85 + / - 2.5 にて全 18 時間攪拌した。スラリーを 20.0 + / - 5 まで冷却し、固体を濾過し、トルエン (1.00 L、10 vol) で洗浄した。材料を 45 + / - 5 にて真空オープン中で乾燥させて、フォーム X I I を得た。

40

【0212】

フォーム X I I のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 40 - 42 は、フォーム X I I の実験的 X R P D、フォーム X I I の D S C およびフォーム X I I の T G A をそれぞれ示す。X R P D は、Vantac line 検出器を備える Corundum calibrated Bruker

50



D8 Advance 回折計で記録した。2 角度は、約 2 ° ないし 40 ° であって、刻み幅は 0 . 014 ° であった。一盛り当たりの時間は、約 105 ミリ秒であった。Cu K 密封管放射線照射を、環境条件下、40 kV、40 mA で用いた。TGA は、データを 350 で記録したこと以外は、上記の通りに記録した。

【0213】

#### 実施例 13：フォーム X I I I

化合物 1 を 10 容量の酢酸イソプロピルと共に反応器 A に添加した。別の反応器に、ベンゼンスルホン酸一水和物（無水ベンゼンスルホン酸に基づいて 0 . 95 当量）を、10 容量の酢酸イソプロピルと共に溶解した。その後、ベンゼンスルホン酸溶液を反応器 A に添加した。得られるスラリーを 30 + / - 2 . 5 まで加熱し、24 時間撹拌した。混合物を 20 . 0 + / - 5 まで冷却し、固体を濾過し、そして 5 容量の酢酸イソプロピルで洗浄した。洗浄した固体を、流動床中、N<sub>2</sub> 気流を用いて 30 で乾燥させて、フォーム X I I I を得た。

10

【0214】

フォーム X I I I のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 43 - 45 は、フォーム X I I I の実験的 XRPD、フォーム X I I I の DSC および フォーム X I I I の TGA をそれぞれ示す。XRPD は、Vantac line 検出器を備える Corundum calibrated Bruker D8 Advance 回折計で記録した。2 角度は、約 2 ° ないし 40 ° であって、刻み幅は 0 . 014 ° であった。一盛り当たりの時間は、約 105 ミリ秒であった。Cu K 密封管放射線照射を、環境条件下、40 kV、40 mA で用いた。TGA は、データを 350 で記録したこと以外は、上記の通りに記録した。

20

【0215】

#### 実施例 14：フォーム X I V

15 . 0 g の化合物 1 および 120 ml の 2 - メチルテトラヒドロフランを、反応器 A に充填した。7 . 25 g のベンゼンスルホン酸一水和物および 180 ml の酢酸イソプロピルを反応器 B に充填した。反応器 B の内容物を、2 回の共沸により乾燥させて（溶媒を新鮮な酢酸イソプロピルで置換）、酢酸イソプロピル中、ベンゼンスルホン酸の乾燥溶液を得た。反応器 B の内容物を、環境温度で反応器 A に充填した。得られるスラリーを加熱還流し（均質な溶液を得る）、次いで直ちに環境温度まで冷却して、スラリーを得た。該スラリーを減圧下で 1 / 2 容量まで濃縮し、次いで、酢酸イソプロピルを添加して、元の容量にした。濃縮および酢酸イソプロピルへの懸濁を繰り返し、次いで、1 / 2 容量まで濃縮し、濾過し、そして酢酸イソプロピルで洗浄した。濾過ケーキを 50 にて真空オーブン中で乾燥させて、フォーム X I V を得た。

30

【0216】

フォーム X I V のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 47 および 48 は、フォーム X I V の実験的 XRPD および フォーム X I V の DSC をそれぞれ示す。XRPD は、Vantac line 検出器を備える Corundum calibrated Bruker D8 Advance 回折計で記録した。2 角度は、約 2 ° ないし 40 ° であって、刻み幅は 0 . 014 ° であった。一盛り当たりの時間は、約 105 ミリ秒であった。Cu K 密封管放射線照射を、環境条件下、40 kV、40 mA で用いた。

40

【0217】

#### 実施例 15：フォーム X V

4 . 94 g の化合物 1 および 24 . 7 ml の酢酸イソプロピルを、反応器 A に充填した。1 . 195 g（0 . 6 当量）のベンゼンスルホン酸一水和物および 24 . 7 ml の酢酸イソプロピルを、反応器 B に充填した。反応器 B の内容物を、環境温度で反応器 A に充填した。得られるスラリーを室温にて 23 時間撹拌し、次いで、濾過して、酢酸イソプロピルで洗浄した。濾過ケーキを真空オーブン中で乾燥させて、フォーム X V を得た。

【0218】

フォーム X V のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 49 は、フォーム X V の実験的 XRPD を示す。XRPD は、Vantac line 検出器を備える Corundum calibrat

50

ed Bruker D8 Advance 回折計で記録した。2 角度は、約 2 ° ないし 4 0 ° であって、刻み幅は 0 . 0 1 4 ° であった。一盛り当たりの時間は、約 1 0 5 ミリ秒であった。C u K 密封管放射線照射を、環境条件下、4 0 k V、4 0 m A で用いた。

【 0 2 1 9 】

#### 実施例 1 6 : フォーム X V I

1 3 . 1 5 g の化合物 1 ・ベシレートおよび 9 8 . 6 m l の酢酸エチルを、反応器 A に充填した。2 1 . 0 4 g のベンゼンスルホン酸水和物および 9 8 . 6 m l の酢酸イソプロピルを反応器 B に充填した。反応器 B の内容物を環境温度で反応器 A に充填した。得られるスラリーを室温にて 1 8 時間攪拌し、次いで、濾過して、酢酸イソプロピルで洗浄した。濾過ケーキを 3 5 にて真空オープン中で乾燥させて、フォーム X V I を得た。

10

【 0 2 2 0 】

フォーム X V I のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 5 0 - 5 2 はそれぞれ、フォーム X V I の実験的 X R P D、フォーム X V I の T G A トレース、フォーム X V I の D S C、およびフォーム X V I の D V S を示し、それらはそれぞれ、上記の方法を用いて得られた。X R P D は、Vantac line 検出器を備える Corundum calibrated Bruker D8 Advance 回折計で記録した。2 角度は、約 3 ° ないし 4 1 ° であって、刻み幅は 0 . 0 1 4 ° であった。一盛り当たりの時間は、約 1 0 5 ミリ秒であった。C u K 密封管放射線照射を、環境条件下、4 0 k V、3 5 m A で用いた。T G A は、データを 3 5 0 で記録したこと以外は、上記の通りに記録した。

20

【 0 2 2 1 】

#### 実施例 1 7 : N M R

実施例 1 0 - 1 7 の材料を溶解することにより記録した溶液 N M R スペクトルは、以下のピークを示す。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d6-DMSO): 12.99 (d, J = 5 Hz, 1H); 11.91 (s, 1H); 11.43 (br, 2H); 8.92 (d, J = 10 Hz, 1H); 8.39 (d, J = 10 Hz, 1H); 7.79 (m, 2H); 7.77 (d, J = 10 Hz, 2H); 7.53 (m, 1H); 7.42 (m, 3H); 7.23 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 1.43 (d, J = 15 Hz, 18H)。

【 0 2 2 2 】

#### 実施例 1 8 : 固体形態の血漿暴露

化合物 1 の固体分散体の錠剤、ならびに固体形態 I、I I および I I I の錠剤を 4 匹のイヌに投与し、化合物 1 の血漿暴露を評価した。化合物を 1 0 m g / k g で投与した。実験結果を図 5 2 および以下の表に示す。

30

【 0 2 2 3 】

【表 2 2】

錠剤の説明	用量(mg/kg)	A U C i n f (hr*ug/ml)		C m a x (ug/ml)	
固体分散体の錠剤	1 0	3 8 . 3	1 3 . 5	2 . 5	0 . 8
フォーム I 錠剤	1 0	3 1 . 5	1 2 . 2	2 . 1	0 . 8
フォーム I I 錠剤	1 0	7 1 . 5	5 3 . 5	3 . 8	1 . 1
フォーム I I I 錠剤	1 0	8 5 . 5	3 1 . 3	4 . 3	1 . 3

40

【 0 2 2 4 】

【表 2 3】

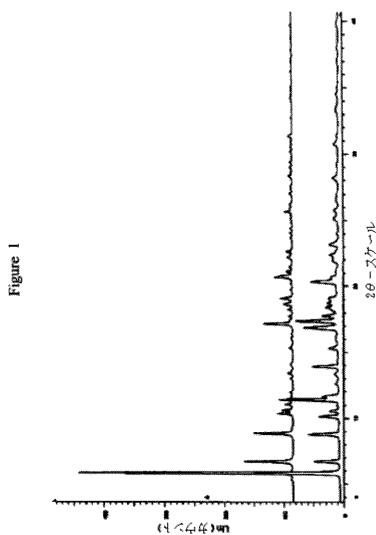
錠剤の説明	T m a x (時間)		半減期 (時間)		% F	
固体分散体の錠剤	1.8	0.5	9.6	1.6	15.3	5.4
フォーム I 錠剤	1.8	0.5	9.1	1.2	12.7	4.9
フォーム I I 錠剤	7.5	5.3	15.7	5.8	28.6	21.4
フォーム I I I 錠剤	8.0	10.7	12.6	1.5	34.2	12.5

【 0 2 2 5】

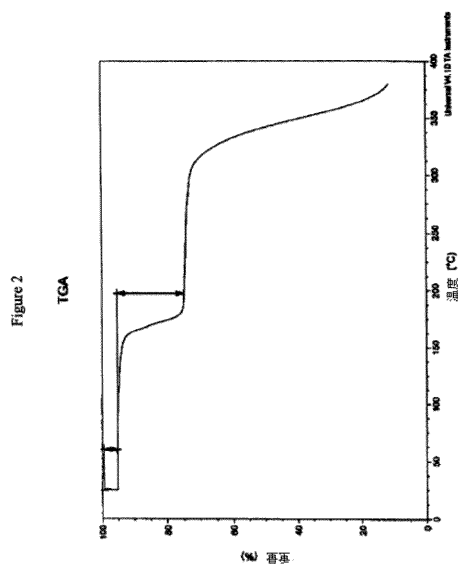
本発明の多くの態様が記載されている。それに関わらず、種々の修飾が、本発明の精神および範囲を逸脱することなく行われ得ることは理解され得る。従って、他の態様は、添付の特許請求の範囲内である。

10

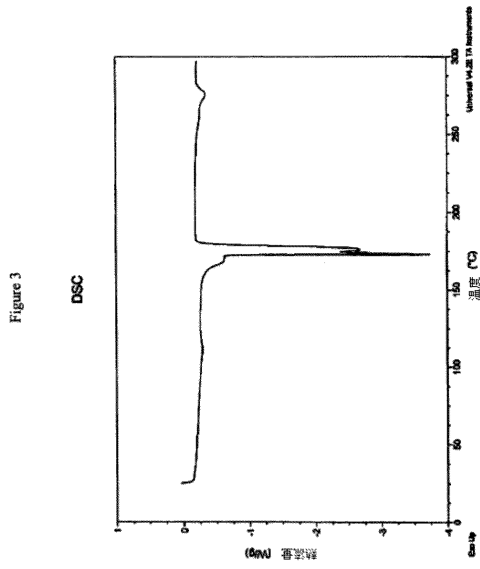
【 図 1】



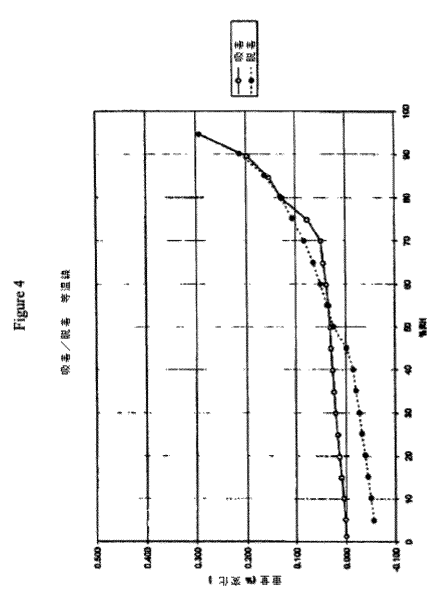
【 図 2】



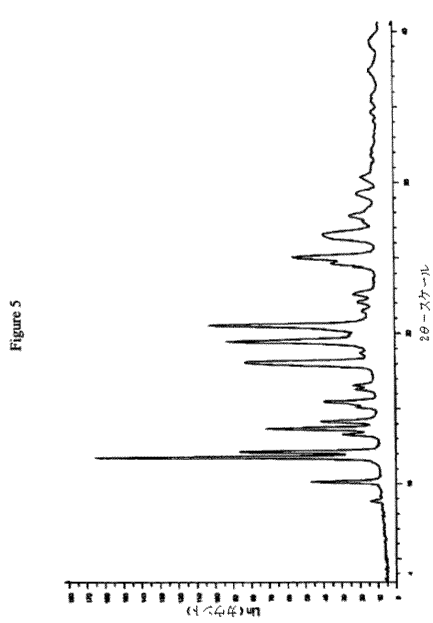
【図 3】



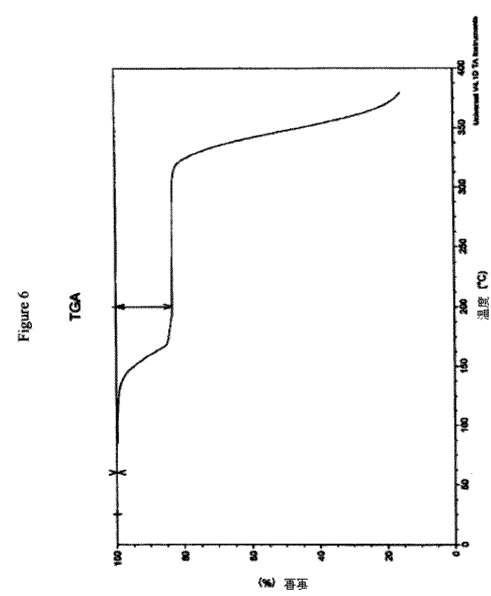
【図 4】



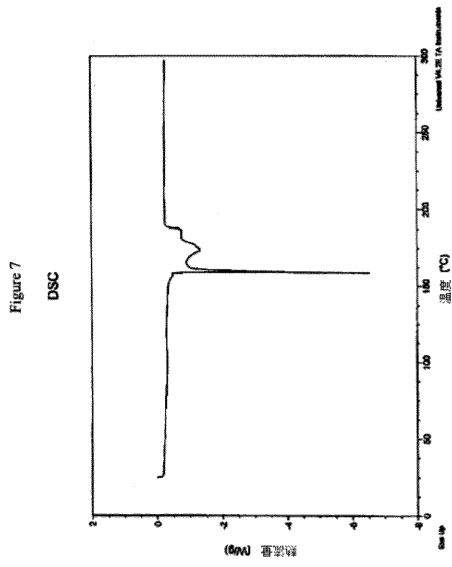
【図 5】



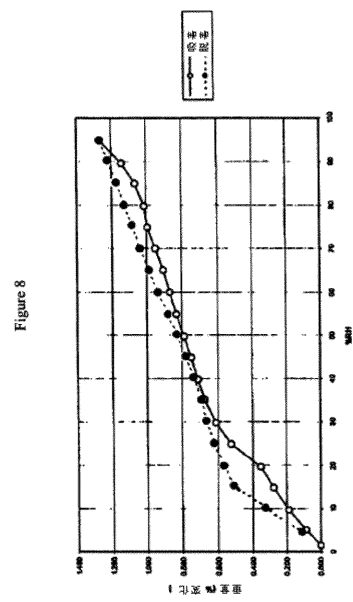
【図 6】



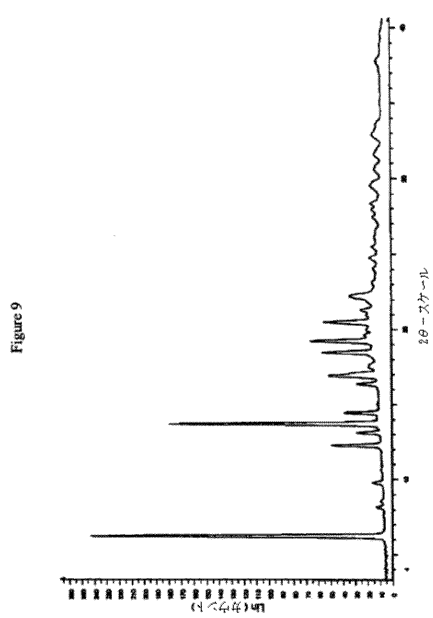
【 図 7 】



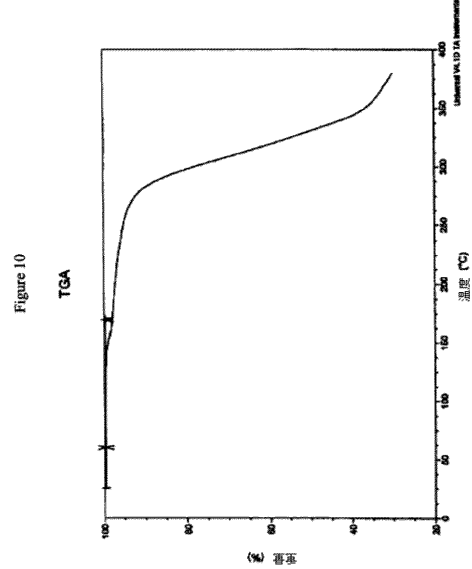
【 図 8 】



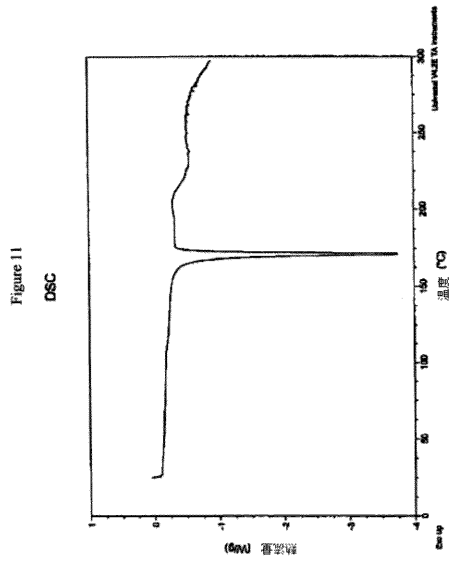
【 図 9 】



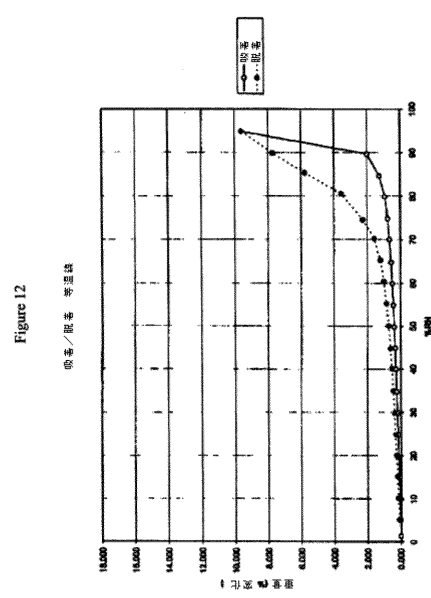
【 図 10 】



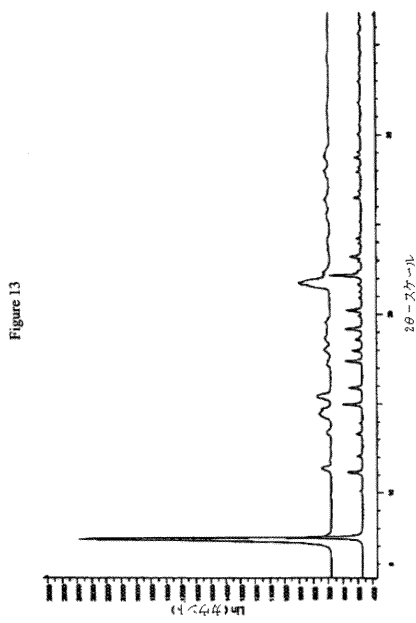
【図 1 1】



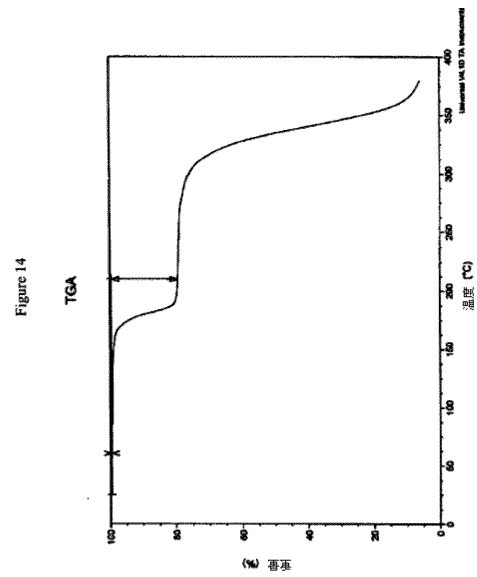
【図 1 2】



【図 1 3】



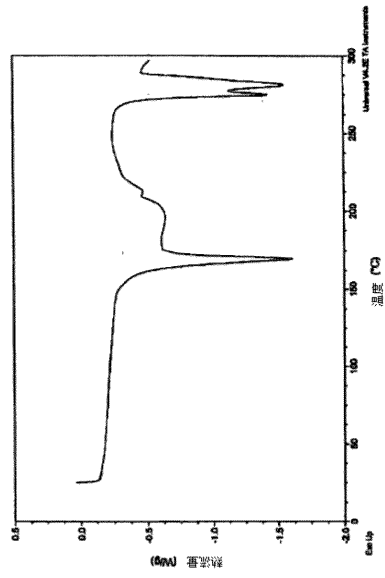
【図 1 4】



【図 15】

Figure 15

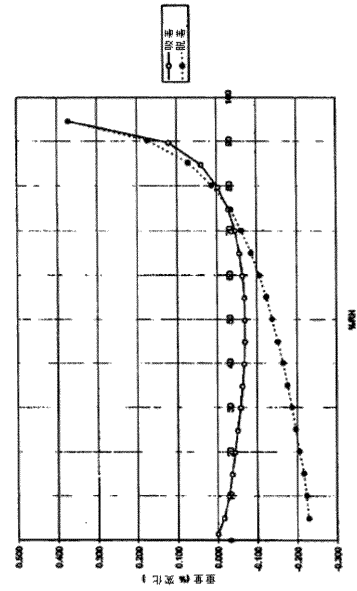
DSC



【図 16】

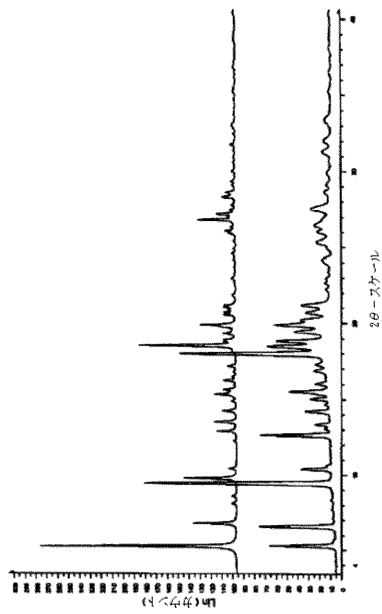
Figure 16

溶解/融解 溶解性



【図 17】

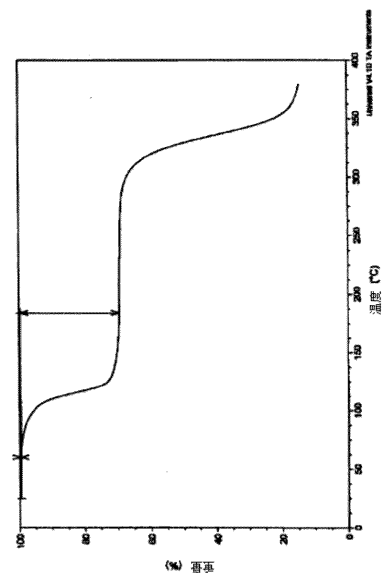
Figure 17



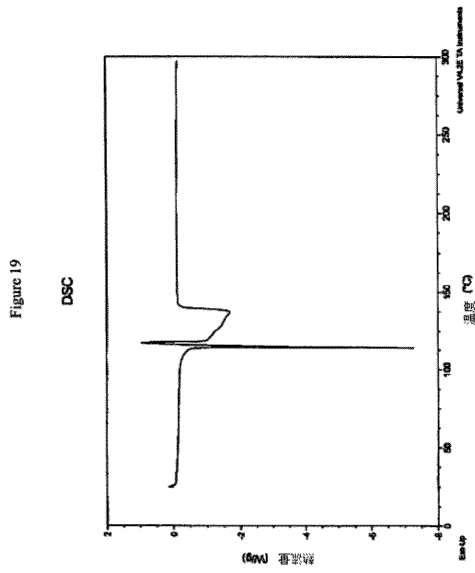
【図 18】

Figure 18

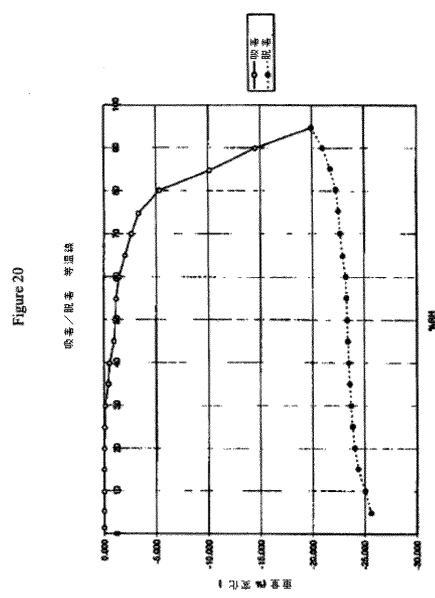
TGA



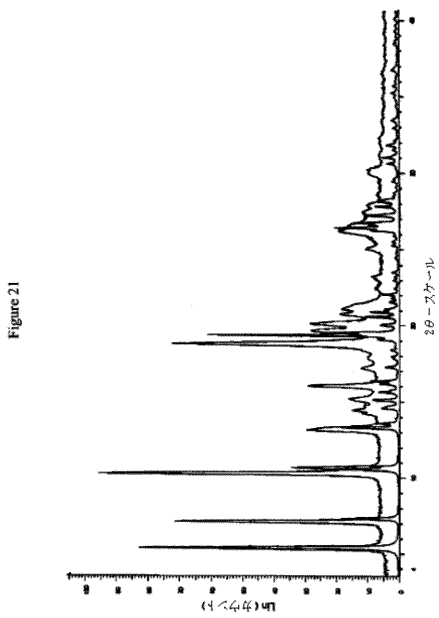
【図 19】



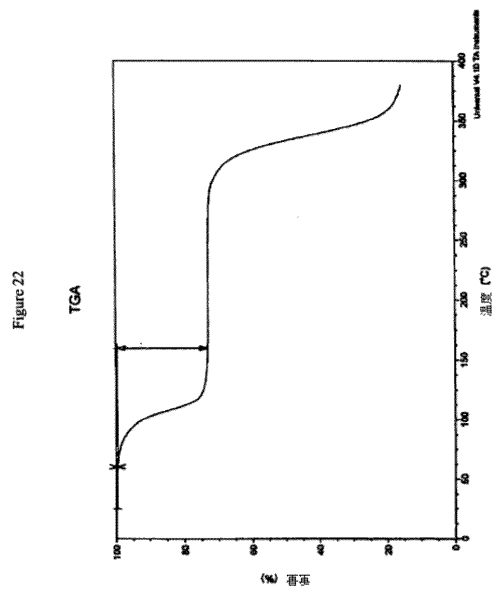
【図 20】



【図 21】

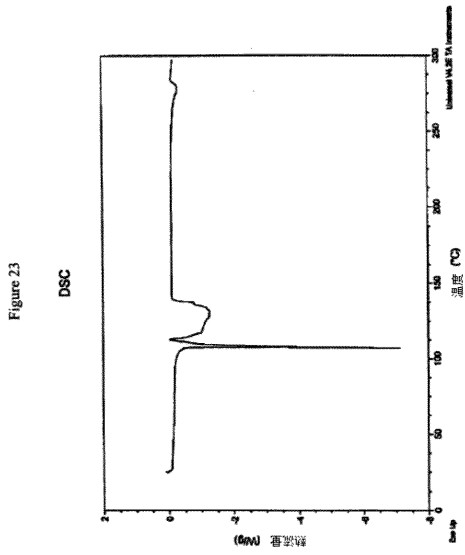


【図 22】

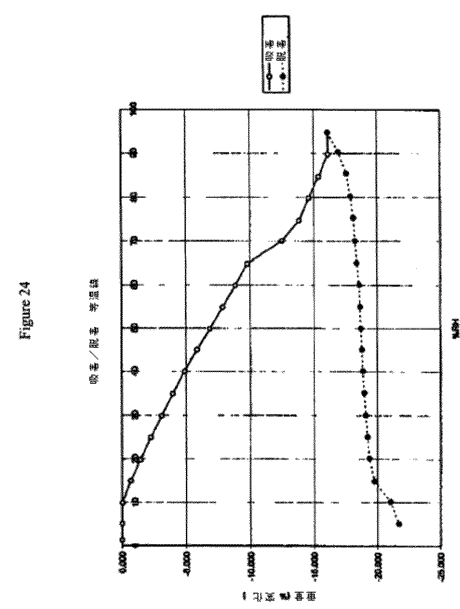




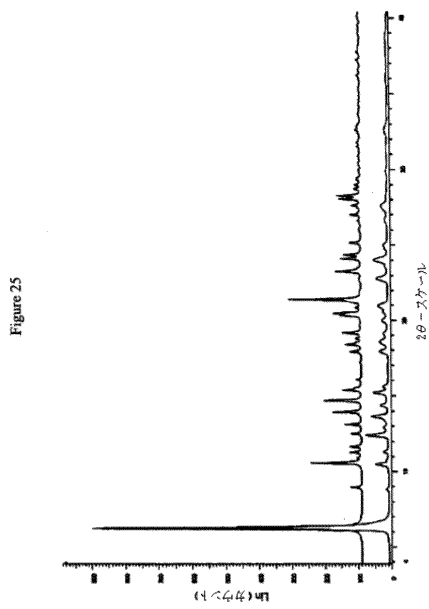
【図 2 3】



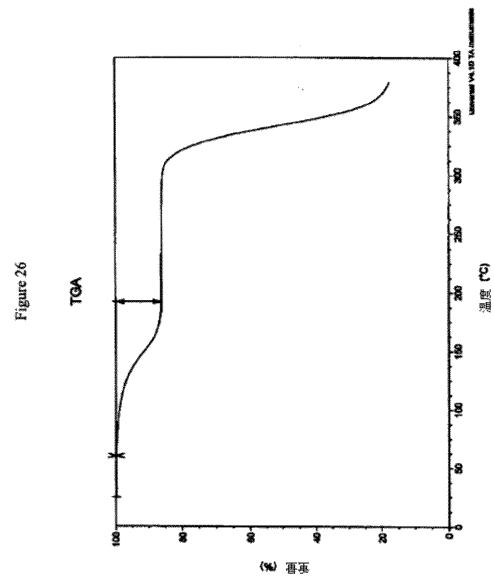
【図 2 4】



【図 2 5】

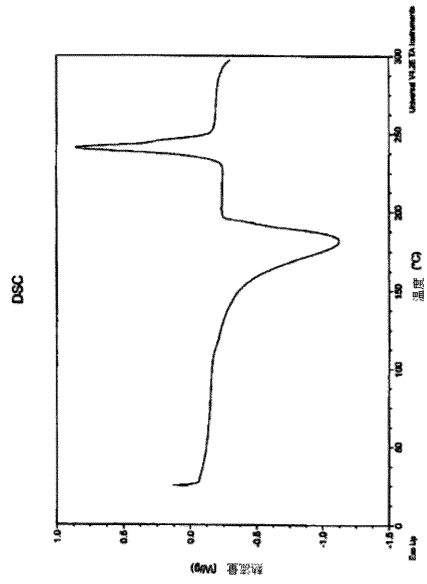


【図 2 6】



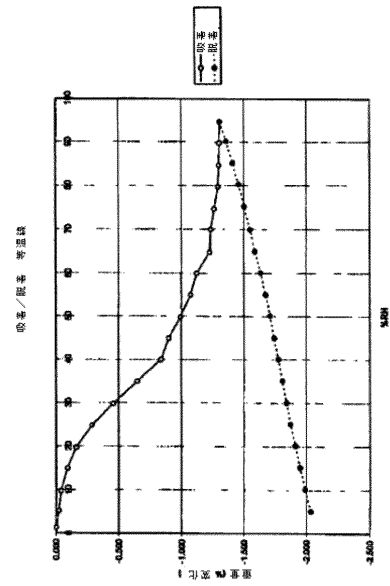
【図 27】

Figure 27



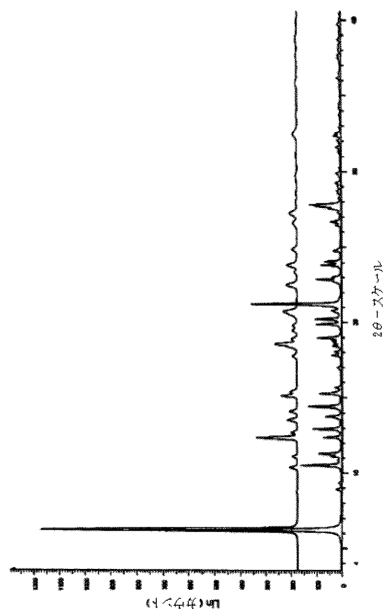
【図 28】

Figure 28



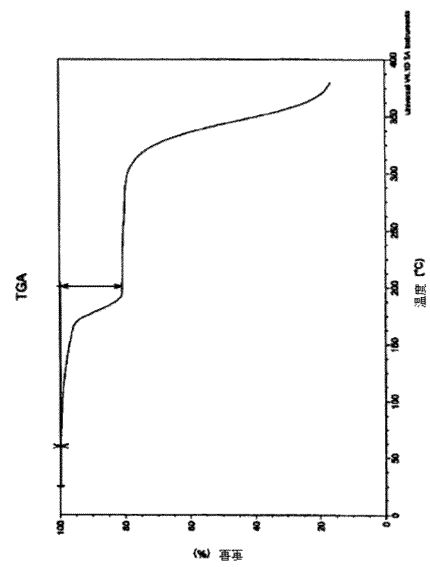
【図 29】

Figure 29

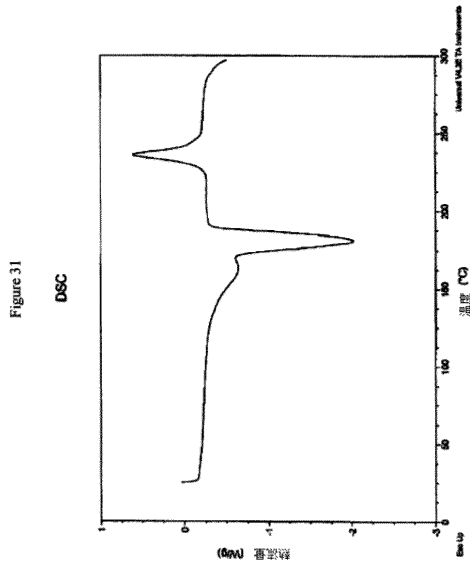


【図 30】

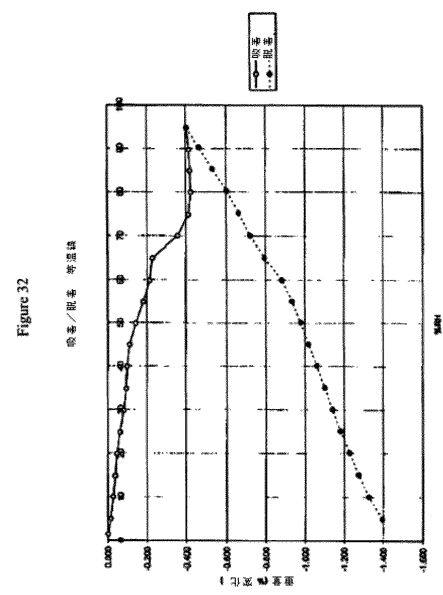
Figure 30



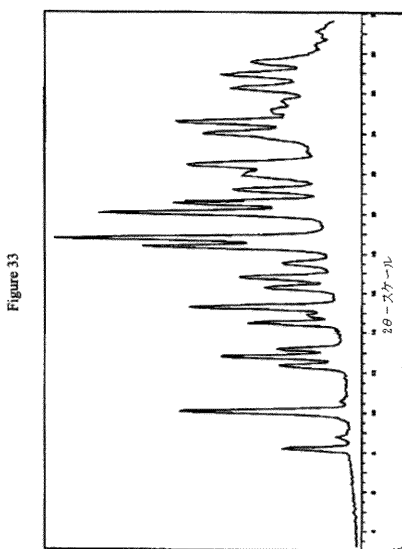
【図 3 1】



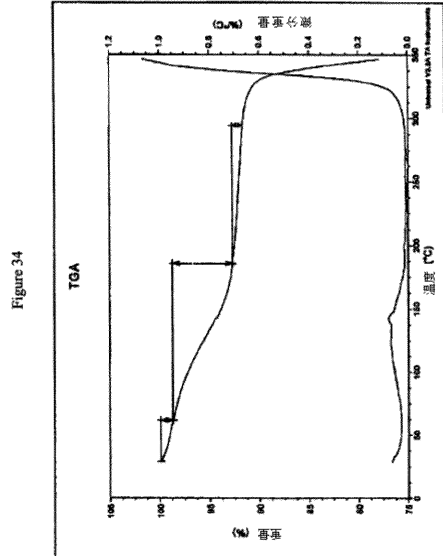
【図 3 2】



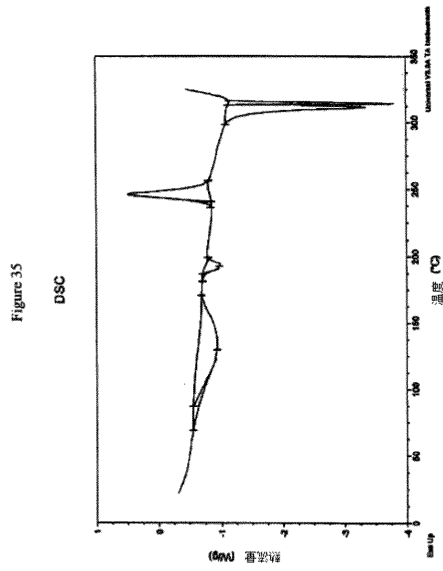
【図 3 3】



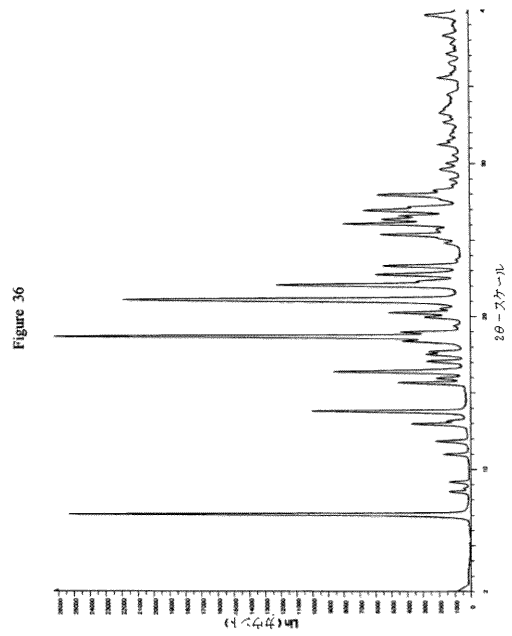
【図 3 4】



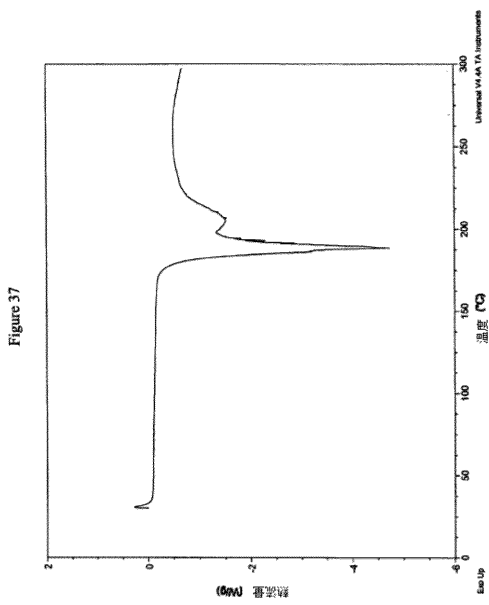
【図 35】



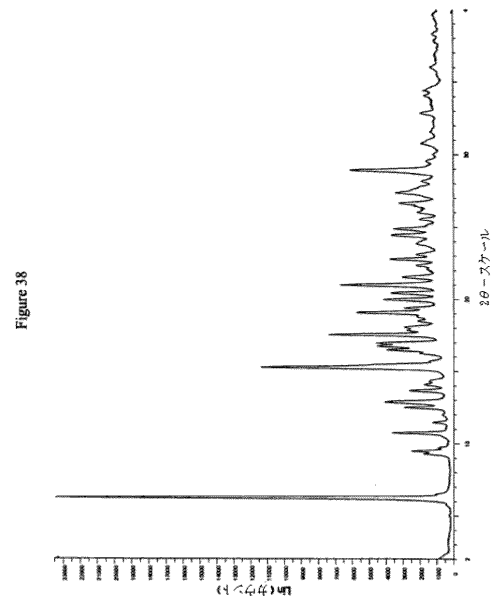
【図 36】



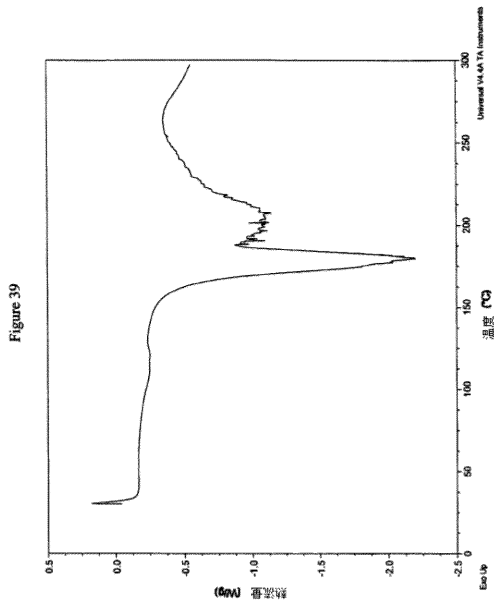
【図 37】



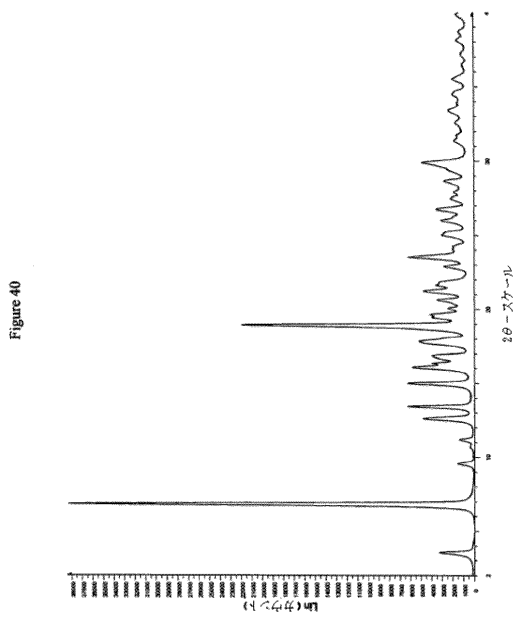
【図 38】



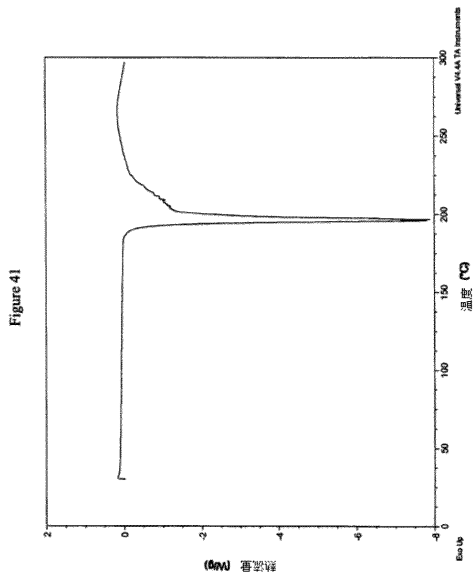
【図 39】



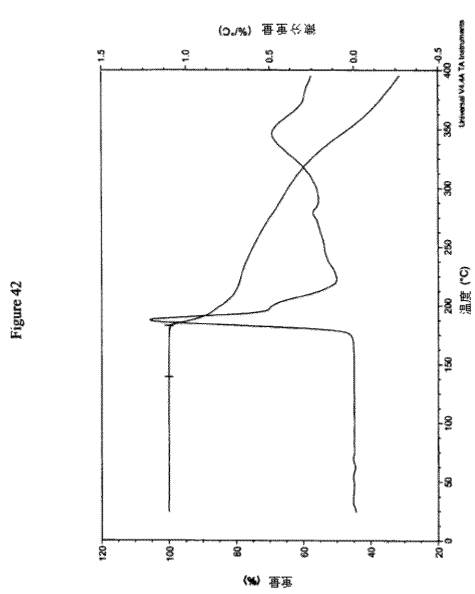
【図 40】



【図 41】

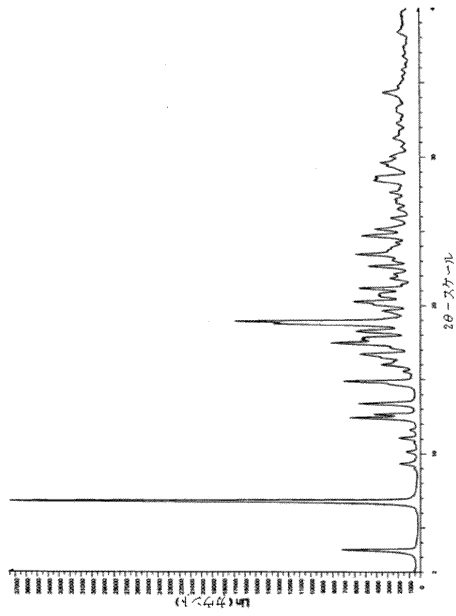


【図 42】



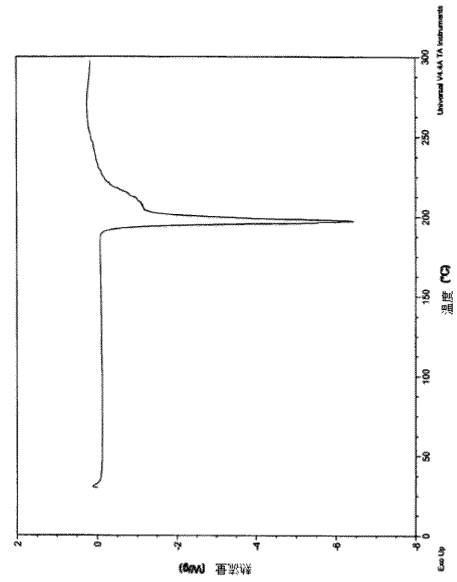
【図 4 3】

Figure 43



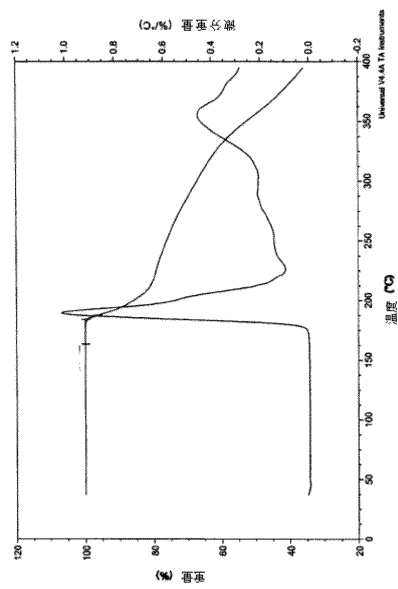
【図 4 4】

Figure 44



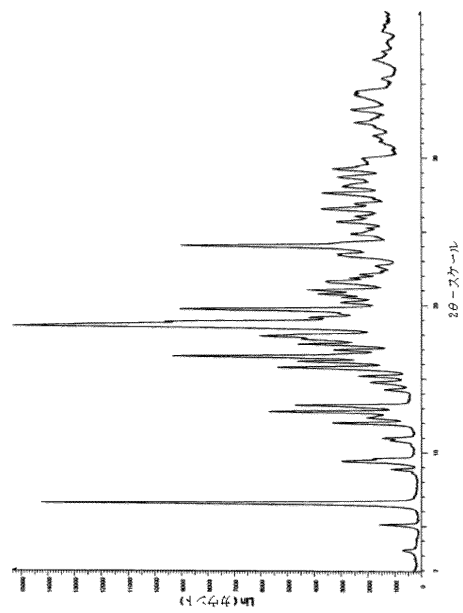
【図 4 5】

Figure 45

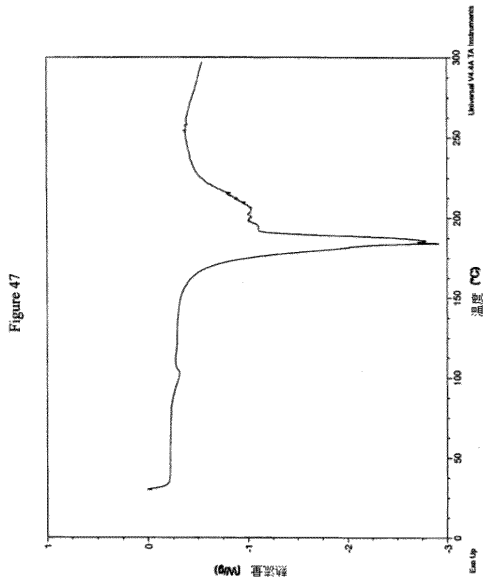


【図 4 6】

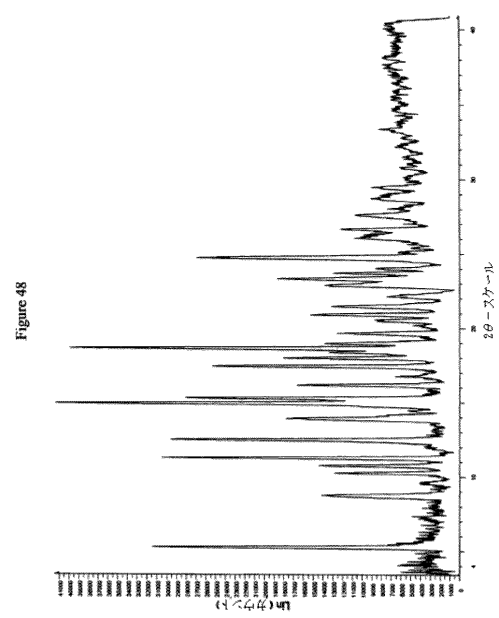
Figure 46



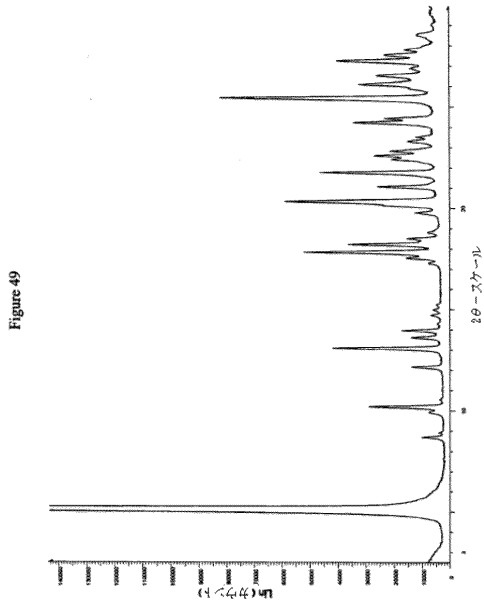
【図 47】



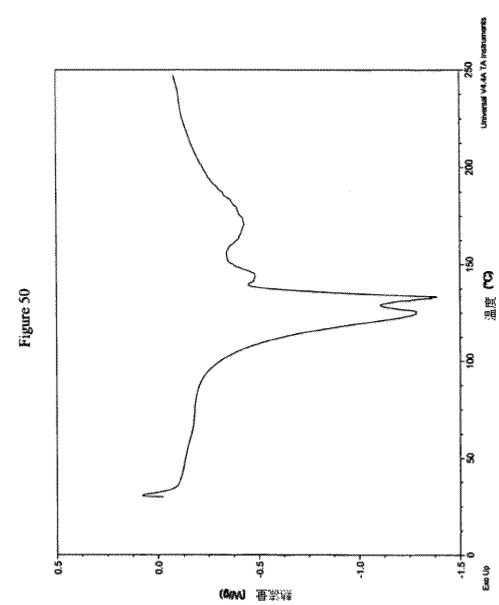
【図 48】



【図 49】



【図 50】



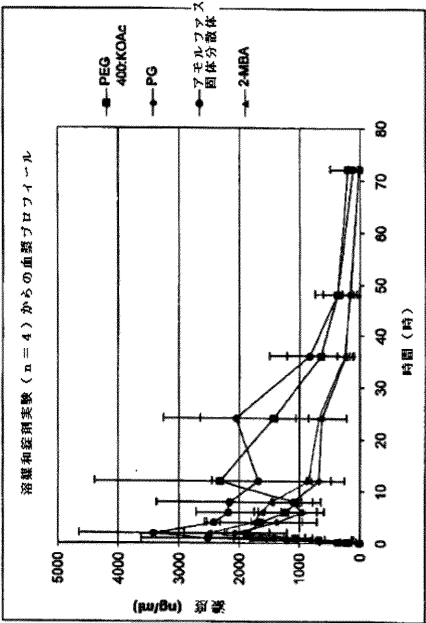
【 図 5 1 】

Figure 51



【 図 5 2 】

Figure 52





## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/010728

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D215/22 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/079139 A2 (VERTEX PHARMA [US]; HURTER PATRICIA [US] VERTEX PHARMA [US]; HURTER PA) 12 July 2007 (2007-07-12)	147-173
Y	paragraphs [0231], [0270]; claims 1,37; figures 1,6,10	1-339
Y	WO 2006/002421 A2 (VERTEX PHARMA [US]; HADIDA RUAH SARAH S [US]; HAZLEWOOD ANNA R [US]; G) 5 January 2006 (2006-01-05) cited in the application page 64, paragraph 249; claim 1; compound 433	1-339
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 July 2010		14/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentian 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer 21. 9. 2010 Grassi, Damian

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

61000460001



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2008/010728

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2008 /010728

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-23(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 1-23 (compound 1 - 2-methylbutyric acid).  
---

2. claims: 24-47(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 24-47 (compound 1 - propylene glycol).  
---

3. claims: 48-73(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 48-73 (compound 1 - PEG 400-KOAc).  
---

4. claims: 74-94(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 74-94 (compound 1 - lactic acid).  
---

5. claims: 95-125(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 95-125 (compound 1 - isobutyric acid).  
---

6. claims: 126-146(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 126-146 (compound 1 - propionic acid).  
---

7. claims: 147-173(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 147-173 (compound 1 - EtOH).  
---

8. claims: 174-195(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 174-195 (compound 1 - 2-propanol).  
---

9. claims: 196-222(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 196-222 (crystalline compound 1 - H<sub>2</sub>O).  
---

International Application No. PCT/US2008 /010728

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

10. claims: 223-334(completely); 335-339(partially)

Compounds according to claims 223-334 (compound 1 -  
besylate).

---

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/010728

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007079139 A2	12-07-2007	AU 2006332726 A1	12-07-2007
		CA 2635581 A1	12-07-2007
		CN 101384172 A	11-03-2009
		EP 1993360 A2	26-11-2008
		JP 2009522278 T	11-06-2009
WO 2006002421 A2	05-01-2006	AU 2005258320 A1	05-01-2006
		BR PI0511321 A	31-07-2007
		CA 2571949 A1	05-01-2006
		CN 101006076 A	25-07-2007
		EP 1773816 A2	18-04-2007
		JP 2008504291 T	14-02-2008
		RU 2382779 C2	27-02-2010
		US 2006074075 A1	06-04-2006
		US 2009227797 A1	10-09-2009
		US 2009298876 A1	03-12-2009
		US 2008071095 A1	20-03-2008
		ZA 200700601 A	26-11-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/18 (2006.01)		A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)		A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)		A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)		A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)		A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100101454  
弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100067035  
弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100144923  
弁理士 中川 将之

(74)代理人 100156144  
弁理士 落合 康

(72)発明者 ジョン・ディマッティ  
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州サンディエゴ、クラトソプ・レイン 8 5 2 1 番

(72)発明者 フェン・ユシ  
アメリカ合衆国 4 6 0 7 7 インディアナ州ガイオンズビル、アンドレッティ・ドライブ 3 9 5 2 番

(72)発明者 クリスチャン・ハリソン  
アメリカ合衆国 0 1 9 1 5 マサチューセッツ州ビバリー、ナンバー 8、トーザー・ロード 8 番

(72)発明者 アダム・ルッカー  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 0 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ユニット・ナンバー 3、マサチューセッツ・アベニュー 1 7 8 3 番

(72)発明者 プラヴィーン・ムドゥヌリ  
アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ州ウォータータウン、オルコット・ストリート 7 4 番

(72)発明者 シュテファニー・レーパー  
アメリカ合衆国 0 2 1 4 1 マサチューセッツ州ケンブリッジ、スプリング・ストリート・ナンバー 2、1 4 4 番

(72)発明者 チャン・ユエガン  
アメリカ合衆国 0 1 7 7 8 マサチューセッツ州ウェイランド、フェアフィールド・ロード 1 5 番

F ターム(参考) 4C031 PA10

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 GA15 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA33

ZA36 ZA59 ZA81 ZA94 ZA96 ZB26 ZC02 ZC33 ZC35