

(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.

**C07D 215/56** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 5/00** (2006.01)

F 1

C07D 215/56  
A61P 11/00  
A61P 9/00  
A61P 3/06  
A61P 5/00

C S P  
A61P  
A61P  
A61P  
A61P

テーマコード(参考)

4C031  
4C086

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) 國際出願番号 PCT/US2008/010728  
(87) 國際公開番号 WO2009/038683  
(87) 國際公開日 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 PHARMACEUTICAL  
ALPS INCORPORATED  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
139-4242, ケンブリッジ, ウ  
エーバリー ストリート 130  
130 Waverly Street,  
Cambridge, Massachusetts 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。 20

**【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。 30

**【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。

**【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】**

120K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される、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 3 5】**

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 3 6】**

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 3 7】**

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 3 8】**

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 3 9】**

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 4 0】**

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 4 1】**

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 4 2】**

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 4 3】**

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 4 4】**

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灌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 4 5】**

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 4 6】**

結晶化合物1・プロピレングリコールを含む、製剤。

**【請求項 4 7】**

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 4 8】**

化合物1・PEG400・KoAc。

**【請求項 4 9】**

結晶化合物1・PEG400KoAc。

**【請求項 5 0】**

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 5 1】**

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 5 2】**

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 5 3】**

X線粉末回折パターンにおいて9.7°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 5 4】**

X線粉末回折パターンにおいて12.2°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 5 5】**

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 5 6】**

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 5 7】**

X線粉末回折パターンにおいて14.4°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 5 8】**

X線粉末回折パターンにおいて16.3°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 5 9】**

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 6 0】**

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 6 1】**

X線粉末回折パターンにおいて19.2°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 6 2】**

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 6 3】**

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 6 4】**

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 6 5】**

P<sub>2</sub>/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 6 6】**

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 6 7】**

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 6 8】**

10

20

30

40

50

化合物1をPEGおよびKOAc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PEG400・KOAcを得ることを含む、結晶化合物1・PEG400・KOAcの製造方法。

**【請求項69】**

溶液がPVPをさらに含む、請求項68記載の方法。

**【請求項70】**

結晶化合物1、PEGおよびKOAc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・PEG400・KOAcを得ることを含む、結晶化合物1・PEG400・KOAcの製造方法。

**【請求項71】**

混合物が酢酸エチルをさらに含む、請求項70記載の方法。

**【請求項72】**

結晶化合物1・PEG400・KOAcを含む、製剤。

**【請求項73】**

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72記載の製剤。

**【請求項74】**

化合物1・乳酸。

**【請求項75】**

結晶化合物1・乳酸。

**【請求項76】**

化合物1：乳酸が1：1の比である、請求項75記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項77】**

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76記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項78】**

X線粉末回折パターンにおいて11.3°でのピークにより特徴付けられる、請求項76または77記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項79】**

X線粉末回折パターンにおいて13.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項76ないし78のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項80】**

X線粉末回折パターンにおいて14.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項76ないし79のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項81】**

X線粉末回折パターンにおいて15.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項76ないし80のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項82】**

X線粉末回折パターンにおいて17.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項76ないし81のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項83】**

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76ないし82のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項84】**

X線粉末回折パターンにおいて18.7°でのピークにより特徴付けられる、請求項76ないし83のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項85】**

X線粉末回折パターンにおいて19.5°でのピークにより特徴付けられる、請求項76ないし84のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

**【請求項86】**

X線粉末回折パターンにおいて21.7°でのピークにより特徴付けられる、請求項76ないし85のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

10

20

30

40

50

6ないし85のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

【請求項87】

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パターンを有する、結晶化合物1・乳酸。

【請求項88】

三斜結晶系である、請求項76ないし89のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

【請求項89】

P-1空間群を有する、請求項76ないし88のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

【請求項90】

10

100Kで測定した以下の単位格子寸法( ):

$$a = 9.1$$

$$b = 11.9$$

$$c = 12.3$$

を有する、請求項76ないし89のいずれか一項記載の結晶化合物1・乳酸。

【請求項91】

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、結晶化合物1・乳酸。

【請求項92】

20

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。

【請求項93】

結晶化合物1・乳酸を含む、製剤。

【請求項94】

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93記載の製剤。

【請求項95】

化合物1・イソ酪酸。

【請求項96】

結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項97】

30

化合物1:イソ酪酸が1:2の比である、請求項96記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項98】

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96または97記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項99】

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96ないし98のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項100】

40

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96ないし99のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項101】

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96ないし100のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項102】

X線粉末回折パターンにおいて12.6°でのピークにより特徴付けられる、請求項96ないし101のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項103】

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96ないし102のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

【請求項104】

50

X線粉末回折パターンにおいて $14.2^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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 $15.0^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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 $15.5^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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 $16.0^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6ないし106のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

**【請求項108】**

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9  
6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 $18.4^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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 $18.8^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6ないし109のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

**【請求項111】**

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9  
6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 $19.9^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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 $20.7^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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 $21.2^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6ないし113のいずれか一項記載の結晶化合物1・イソ酪酸。

**【請求項115】**

X線粉末回折パターンにおいて $25.3^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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 $27.6^\circ$ でのピークにより特徴付けられる、請求項9  
6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。

**【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

10

20

30

40

50

b = 1 4 . 8

c = 1 8 . 2

を有する、請求項 9 ないし 11 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 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、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 ° 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 ° 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 10 . 3 ° 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 10 . 7 ° 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 13 . 1 ° 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 16 . 0 ° 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 18 . 8 ° 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 19 . 7 ° 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 20 . 1 ° 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】**

100 K で測定した以下の単位格子寸法( ) :

$$a = 6.8$$

$$b = 13.2$$

$$c = 17.6$$

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 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、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 · EtOH。

**【請求項 1 4 8】**

結晶化合物 1 · EtOH。

**【請求項 1 4 9】**

化合物 1 : EtOH が 1 : 1.5 の比である、請求項 1 4 8 記載の結晶化合物 1 · EtOH。

**【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 · EtOH。

**【請求項 1 5 1】**

X 線粉末回折パターンにおいて 10.4° 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 · EtOH。

**【請求項 1 5 2】**

X 線粉末回折パターンにおいて 12.4° 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 · EtOH。

**【請求項 1 5 3】**

X 線粉末回折パターンにおいて 13.6° 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 · EtOH。

**【請求項 1 5 4】**

X 線粉末回折パターンにおいて 14.3° 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 · EtOH。

10

20

30

40

50

**【請求項 155】**

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 156】**

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 157】**

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 158】**

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 159】**

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 160】**

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 161】**

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 162】**

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 163】**

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 164】**

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 165】**

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 166】**

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 167】**

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 168】**

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 169】**

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 170】**

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

10

20

30

40

50

物 1 · E t O H を得ることを含む、結晶化合物 1 · E t O H の製造方法。

【請求項 1 7 1】

化合物 1 を温 E t O H 中に溶解する、請求項 1 7 0 記載の方法。

【請求項 1 7 2】

結晶化合物 1 · E t O H を含む、製剤。

【請求項 1 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 1 7 2 記載の製剤。

【請求項 1 7 4】

化合物 1 · 2 - プロパノール。

【請求項 1 7 5】

結晶化合物 1 · 2 - プロパノール。

10

【請求項 1 7 6】

化合物 1 : 2 - プロパノールが 1 : 1 . 5 の比である、請求項 1 7 5 記載の結晶化合物 1 · 2 - プロパノール。

【請求項 1 7 7】

X 線粉末回折パターンにおいて 6 . 2 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 または 1 7 6 記載の結晶化合物 1 · 2 - プロパノール。

【請求項 1 7 8】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 0 . 3 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 7 7 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · 2 - プロパノール。

20

【請求項 1 7 9】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 2 . 3 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 7 8 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 1 8 0】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 3 . 5 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 7 9 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 1 8 1】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 4 . 0 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 8 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · 2 - プロパノール。

30

【請求項 1 8 2】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 5 . 1 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 8 1 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 1 8 3】

X 線粉末回折パターンにおいて 1 8 . 5 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 8 2 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 1 8 4】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 0 . 7 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 8 3 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 1 8 5】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 2 . 5 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 8 4 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · 2 - プロパノール。

40

【請求項 1 8 6】

X 線粉末回折パターンにおいて 2 3 . 8 ° のピークにより特徴付けられる、請求項 1 7 5 ないし 1 8 5 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 1 8 7】

図 2 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 · 2 - プロパノール。

【請求項 1 8 8】

単斜結晶系である、請求項 1 7 5 ないし 1 8 7 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · 2 - プロパノール。

50

## 【請求項 1 8 9】

P<sub>2</sub>/n 空間群を有する、請求項 1 7 5 ないし 1 8 8 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 1 9 0】

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 1 7 5 ないし 1 8 9 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 1 9 1】

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 1 9 2】

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 1 9 3】

化合物 1 を 温 2 - プロパノール中に溶解する、請求項 1 9 2 記載の方法。

## 【請求項 1 9 4】

化合物 1 · 2 - プロパノールを含む、製剤。

20

## 【請求項 1 9 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 9 4 記載の製剤。

## 【請求項 1 9 6】

結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 1 9 7】

化合物 1 : H<sub>2</sub>O が 1 : 1 の比である、請求項 1 9 6 記載の結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 1 9 8】

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 9 6 または 1 9 7 記載の結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

30

## 【請求項 1 9 9】

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 1 9 6 ないし 1 9 8 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 2 0 0】

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 1 9 6 ないし 1 9 9 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 2 0 1】

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 1 9 6 ないし 2 0 0 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 2 0 2】

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 1 9 6 ないし 2 0 1 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 2 0 3】

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 1 9 6 ないし 2 0 2 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 2 0 4】

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 1 9 6 ないし 2 0 3 のいずれか一項記載の結晶化合物 1 · H<sub>2</sub>O。

## 【請求項 2 0 5】

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・H<sub>2</sub>O。

【請求項206】

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1  
96ないし205のいずれか一項記載の結晶化合物1・H<sub>2</sub>O。

【請求項207】

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1  
96ないし206のいずれか一項記載の結晶化合物1・H<sub>2</sub>O。

【請求項208】

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1  
96ないし207のいずれか一項記載の結晶化合物1・H<sub>2</sub>O。 10

【請求項209】

X線粉末回折パターンにおいて21.0°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・H<sub>2</sub>O。

【請求項210】

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1  
96ないし209のいずれか一項記載の結晶化合物1・H<sub>2</sub>O。

【請求項211】

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1  
96ないし210のいずれか一項記載の結晶化合物1・H<sub>2</sub>O。 20

【請求項212】

X線粉末回折パターンにおいて23.9°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・H<sub>2</sub>O。

【請求項213】

X線粉末回折パターンにおいて24.9°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・H<sub>2</sub>O。

【請求項214】

X線粉末回折パターンにおいて25.5°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・H<sub>2</sub>O。

【請求項215】

X線粉末回折パターンにおいて26.7°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・H<sub>2</sub>O。 30

【請求項216】

X線粉末回折パターンにおいて27.5°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・H<sub>2</sub>O。

【請求項217】

X線粉末回折パターンにおいて29.6°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・H<sub>2</sub>O。

【請求項218】

X線粉末回折パターンにおいて33.5°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・H<sub>2</sub>O。 40

【請求項219】

X線粉末回折パターンにおいて36.8°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・H<sub>2</sub>O。

【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・H<sub>2</sub>O。

【請求項221】

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、結晶化合物1・H<sub>2</sub>Oの製造方法。

【請求項222】

10

20

30

40

50

化合物 1 および H<sub>2</sub>O の懸濁液を濾過することをさらに含む、請求項 221 記載の方法。  
。

【請求項 223】

結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 224】

化合物 1：ベシレートが 1：1 の比である、請求項 223 記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 225】

X 線粉末回折パターンにおいて 7.0° 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 226】

X 線粉末回折パターンにおいて 12.9° でのピークにより特徴付けられる、請求項 223 ないし 225 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 227】

X 線粉末回折パターンにおいて 13.8° でのピークにより特徴付けられる、請求項 223 ないし 226 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 228】

X 線粉末回折パターンにおいて 16.4° でのピークにより特徴付けられる、請求項 223 ないし 227 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 229】

X 線粉末回折パターンにおいて 18.7° でのピークにより特徴付けられる、請求項 223 ないし 228 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 230】

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パターンを有する、結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 231】

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 223 または 224 記載の結晶化合物 1・ベシレート。 30

【請求項 232】

X 線粉末回折パターンにおいて 10.7° でのピークにより特徴付けられる、請求項 223、224 および 231 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 233】

X 線粉末回折パターンにおいて 12.8° でのピークにより特徴付けられる、請求項 223、224、231 および 232 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

【請求項 234】

X 線粉末回折パターンにおいて 13.6° 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 233 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 235】

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 223、224 および 231 ないし 234 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

。

【請求項 236】

X 線粉末回折パターンにおいて 17.5° 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 235 のいずれか一項記載の結晶化合物 1・ベシレート。

。

【請求項 237】

X 線粉末回折パターンにおいて 19.1° 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 236 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°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°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°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。

**【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°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°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 244】**

X線粉末回折パターンにおいて10.7°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°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°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。

**【請求項 247】**

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°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。

**【請求項 249】**

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°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°でのピークにより特徴付けられる、請求項2

10

20

30

40

50

23、224および243ないし250のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項252】

X線粉末回折パターンにおいて23.5°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251のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項253】

X線粉末回折パターンにおいて29.9°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252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254】

X線粉末回折パターンにおいて6.8、12.6、15.0、17.8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。

【請求項255】

図41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256】

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223または224記載の結晶化合物1・ベシレート。

20

【請求項257】

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223、224および256のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項258】

X線粉末回折パターンにおいて12.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、224、256および257のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項259】

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223、224および256ないし258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260】

X線粉末回折パターンにおいて16.7°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259のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項261】

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223、224および256ないし260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262】

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223、224および256ないし261のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項263】

X線粉末回折パターンにおいて18.9°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262のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

【請求項264】

X線粉末回折パターンにおいて20.2°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263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 265】**

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 266】**

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 267】**

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。

**【請求項 268】**

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 269】**

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 270】**

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。

**【請求項 271】**

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 272】**

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 273】**

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。

**【請求項 274】**

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 275】**

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。

**【請求項 276】**

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 277】**

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 278】**

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

10

20

30

40

50

23、224および269ないし277のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項279】**

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223、224および269ないし278のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項280】**

X線粉末回折パターンにおいて19.7°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279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281】**

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223、224および269ないし280のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項282】**

X線粉末回折パターンにおいて26.6°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281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283】**

X線粉末回折パターンにおいて6.5、16.5、18.6、19.7および24.0°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284】**

図46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285】**

化合物1・ベシレートが2:1の比である、請求項223記載の結晶化合物1・ベシレート。

30

**【請求項286】**

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223または285記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項287】**

X線粉末回折パターンにおいて10.7°でのピークにより特徴付けられる、請求項223、285および286のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項288】**

X線粉末回折パターンにおいて11.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項223および285ないし287のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項289】**

X線粉末回折パターンにおいて12.4°でのピークにより特徴付けられる、請求項223および285ないし288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290】**

X線粉末回折パターンにおいて14.9°でのピークにより特徴付けられる、請求項223および285ないし289のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項291】**

X線粉末回折パターンにおいて15.2°でのピークにより特徴付けられる、請求項223および285ないし288のいずれか一項記載の結晶化合物1・ベシレート。

**【請求項292】**

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パターンを有する、結晶化合物1・ベシレート。

50

**【請求項293】**

結晶化合物 1 · ベシレート · H<sub>2</sub>O .

【請求項 294】

化合物 1 : ベシレート : H<sub>2</sub>O 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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。 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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。 20

【請求項 300】

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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。 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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。

【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<sub>2</sub>O。 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 ;

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】**

P<sub>2</sub>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】**

120K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】**

P<sub>2</sub>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】**

120K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<sub>2</sub>O。

**【請求項 317】**

P - 1 バー空間群を有する、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<sub>2</sub>O。

**【請求項 318】**

120K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<sub>2</sub>O。 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】**

10

20

30

40

50

化合物1：ベシレートの比が2：1である、請求項319または320記載の製剤。

【請求項323】

結晶化合物1・ベシレート・H<sub>2</sub>Oを含む製剤。

【請求項324】

化合物1の他の固体形態を実質的に含まない、請求項323記載の製剤。

【請求項325】

化合物1：ベシレート：水の比が1：2：1である、請求項323または324記載の製剤。

【請求項326】

化合物1・ベシレート。

10

【請求項327】

化合物1・ベシレート・H<sub>2</sub>O。

【請求項328】

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329】

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328記載の方法。

【請求項330】

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、芳香族または二トリルから選択される溶媒を含む、請求項328記載の方法。

20

【請求項331】

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330記載の方法。  
。

【請求項332】

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328記載の方法。

30

【請求項333】

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<sub>2</sub>Oの製造方法。

【請求項334】

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333記載の方法。

【請求項335】

請求項1ないし327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CFTR仲介疾患の処置方法。

【請求項336】

該疾患が、囊胞性線維症、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、サンドホップ／ティ-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(myleoperoxidase)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-トウース症候群、ペリツェーウス-メルツバッヒャー病、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(PLS)、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】**

該疾患が囊胞性線維症である、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。

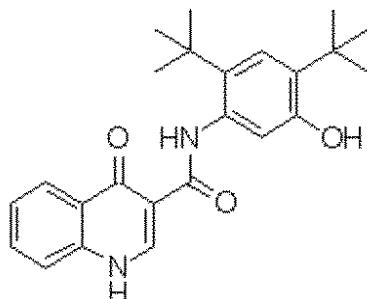
**【背景技術】**

**【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:

**【化1】**



**化合物1**

を有する。

**【0004】**

化合物1は、国際PCT出願WO2006002421に記載され、特許請求されており、そして次の分子式:C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を有する

**【0005】**

化合物1は、囊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

10

20

30

40

40

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でき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、経口吸收、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、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>Oおよび<sup>17</sup>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個以下の以下の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5.6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、120K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。

**【 0 0 1 1 】**

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。

**【 0 0 1 2 】**

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。

**【 0 0 1 3 】**

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。

**【 0 0 1 4 】**

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。

**【 0 0 1 5 】**

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。

**【 0 0 1 6 】**

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。

**【 0 0 1 7 】**

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、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。

**【 0 0 1 8 】**

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。

**【 0 0 1 9 】**

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。

**【 0 0 2 0 】**

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

## 【0021】

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。

## 【0022】

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PEG200ないし約PEG2000のPEG、例えば、PEG400またはPEG600である。

## 【0023】

一局面において、本発明は、化合物1・PEG400・KOAc、例えば、結晶化合物1・PEG400・KOAcを特徴とする。ある態様において、結晶化合物1・PEG400・KOAcは、化合物1：PEG400：KOAcの2：1：1：1比を有する。

## 【0024】

ある態様において、結晶化合物1・PEG400・KOAc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。ある好みの態様において、結晶化合物1・PEG400・KOAc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・PEG400・KOAc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。

## 【0025】

ある態様において、結晶化合物1・PEG400・KOAcは単斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物1・PEG400・KOAcはP2/n空間群を有する。

## 【0026】

ある態様において、結晶化合物1・PEG400・KOAcは、120K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。

## 【0027】

ある態様において、結晶化合物1・PEG400・KOAc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。

## 【0028】

一局面において、本発明は、結晶化合物1・PEG400・KOAcの製造方法を特徴とする。該方法は、化合物1をPEGおよびKOAc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・PEG400・KOAc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。

## 【0029】

一局面において、本発明は、結晶化合物1・PEG400・KOAc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KOAc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・PEG400・KOAc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・PEG400・KOAc、例えば結晶化合物1・PEG400・KOAc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時に同様のX線粉末回折パターンにより特徴付けられる。

10

20

20

【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、100K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）

30

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。

30

【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。

40

【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。

40

【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。

40

【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

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。

## 【 0 0 3 9 】

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。

## 【 0 0 4 0 】

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。

## 【 0 0 4 1 】

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を特徴とする。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。

## 【 0 0 4 2 】

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 4 3 】

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。

## 【 0 0 4 4 】

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

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を特徴とする。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。

#### 【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は单斜結晶系である。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( )：

10

20

30

40

50

a = 約 1 6 . 4 ないし約 1 6 . 8 ( 例えば、約 1 6 . 6 )

b = 約 9 . 7 ないし約 1 0 . 1 ( 例えば、約 9 . 9 )

c = 約 1 7 . 0 ないし約 1 7 . 4 ( 例えば、約 1 7 . 2 )

を有する。

#### 【 0 0 5 2 】

ある態様において、結晶化合物 1 · E t O H は、約 6 0 ないし約 1 2 1 の開始温度での約 1 3 ないし約 1 5 % の重量減少により特徴付けられる。

#### 【 0 0 5 3 】

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

10

#### 【 0 0 5 4 】

一局面において、本発明は、化合物 1 · E t O H 、例えば結晶化合物 1 · E t O H 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 5 5 】

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。

20

#### 【 0 0 5 6 】

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 1 0 . 1 ないし約 1 0 . 5 ( 例えば、約 1 0 . 3 ) でのピーク、約 1 2 . 1 ないし約 1 2 . 5 ( 例えば、約 1 2 . 3 ) でのピーク、約 1 0 . 1 ないし約 1 0 . 5 ( 例えば、約 1 0 . 3 ) でのピーク、約 1 3 . 3 ないし約 1 3 . 7 ( 例えば、約 1 3 . 5 ) でのピーク、約 1 3 . 8 ないし約 1 4 . 2 ( 例えば、約 1 4 . 0 ) でのピーク、約 1 4 . 9 ないし約 1 5 . 3 ( 例えば、約 1 5 . 1 ) でのピーク、約 1 8 . 3 ないし約 1 8 . 7 ( 例えば、約 1 8 . 5 ) でのピーク、約 2 0 . 5 ないし約 2 0 . 9 ( 例えば、約 2 0 . 7 ) でのピーク、約 2 2 . 3 ないし約 2 2 . 7 ( 例えば、約 2 2 . 5 ) でのピーク、または約 2 3 . 6 ないし約 2 4 . 0 ( 例えば、約 2 3 . 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 、 1 0 . 3 および 1 2 . 3 。ある態様において、結晶化合物 1 · 2 - プロパノールは、図 2 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を有する。

30

#### 【 0 0 5 7 】

ある態様において、結晶化合物 1 · 2 - プロパノールは单斜結晶系である。ある態様において、結晶化合物 1 · 2 - プロパノールは P 2 / 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、1 0 0 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

40

a = 約 1 6 . 8 ないし約 1 7 . 2 ( 例えば、約 1 7 . 0 )

b = 約 9 . 7 ないし約 1 0 . 1 ( 例えば、約 9 . 9 )

c = 約 1 7 . 1 ないし約 1 7 . 5 ( 例えば、約 1 7 . 3 )

を有する。

#### 【 0 0 5 8 】

ある態様において、結晶化合物 1 · 2 - プロパノールは、約 6 0 ないし約 2 0 1 の開始温度での約 1 8 ないし約 1 9 % の重量減少により特徴付けられる。

#### 【 0 0 5 9 】

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を特徴とする。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

50

て、化合物1を温2-プロパノールに溶解する。

**【0060】**

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。

**【0061】**

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。

**【0062】**

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。

**【0063】**

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。

**【0064】**

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。

**【0065】**

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。

**【0066】**

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

10

20

30

40

50

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。

10

20

30

#### 【 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。

30

#### 【 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

40

50

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43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。

#### 【0075】

ある態様において、結晶化合物1・ベシレートは、図46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バー空間群を有する。

#### 【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、120K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・ベシレートは单斜結晶系である。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<sub>1</sub>/n空間群を有する。

#### 【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、120K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

10

20

30

40

50

：約 5 . 0 ないし約 5 . 4 ( 例えば、約 5 . 2 ) でのピーク、約 1 0 . 5 ないし約 1 0 . 9 ( 例えば、約 1 0 . 7 ) でのピーク、約 1 1 . 0 ないし約 1 1 . 4 ( 例えば、約 1 1 . 2 ) でのピーク、約 1 2 . 2 ないし約 1 2 . 6 ( 例えば、約 1 2 . 4 ) でのピーク、約 1 4 . 7 ないし約 1 5 . 1 ( 例えば、約 1 4 . 9 ) でのピーク、約 1 5 . 0 ないし約 1 5 . 4 ( 例えば、約 1 5 . 2 ) でのピーク、約 1 5 . 9 ないし約 1 6 . 3 ( 例えば、約 1 6 . 1 ) でのピーク、約 1 7 . 8 ないし約 1 8 . 2 ( 例えば、約 1 8 . 0 ) でのピーク、約 1 8 . 4 ないし約 1 8 . 8 ( 例えば、約 1 8 . 6 ) でのピーク、約 2 0 . 7 ないし約 2 1 . 1 ( 例えば、約 2 0 . 9 ) でのピーク、約 2 3 . 1 ないし約 2 3 . 5 ( 例えば、約 2 3 . 3 ) でのピーク、および約 2 4 . 5 ないし約 2 4 . 9 ( 例えば、約 2 4 . 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 、 1 1 . 2 、 1 2 . 4 、 1 4 . 9 、 1 8 . 6 および 2 4 . 7 。 10

#### 【 0 0 8 1 】

ある態様において、結晶化合物 1 · ベシレートは、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 X 線粉末回折パターンを有する。

#### 【 0 0 8 2 】

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 · ベシレートは单斜結晶系である。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> / c 空間群を有する。

#### 【 0 0 8 3 】

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、1 2 0 K で測定した以下の単位格子寸法 ( ) :

a = 約 1 7 . 4 ないし約 1 7 . 8 ( 例えば、約 1 7 . 6 )

b = 約 1 7 . 5 ないし約 1 7 . 9 ( 例えば、約 1 7 . 7 )

c = 約 1 8 . 7 ないし約 1 9 . 1 ( 例えば、約 1 8 . 9 )

を有する。 20

#### 【 0 0 8 4 】

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 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<sub>2</sub>O は、化合物 1 : ベシレート : 水の 1 : 2 : 1 比を有する。

#### 【 0 0 8 5 】

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<sub>2</sub>O 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 1 2 . 9 ないし約 1 3 . 3 ( 例えば、約 1 3 . 1 ) でのピーク、約 1 7 . 6 ないし約 1 8 . 0 ( 例えば、約 1 7 . 8 ) でのピーク、約 1 8 . 0 ないし約 1 8 . 4 ( 例えば、約 1 8 . 2 ) でのピーク、約 2 0 . 1 ないし約 2 0 . 5 ( 例えば、約 2 0 . 3 ) でのピーク、約 2 0 . 9 ないし約 2 1 . 3 ( 例えば、約 2 1 . 1 ) でのピーク、約 2 2 . 2 ないし約 2 2 . 6 ( 例えば、約 2 2 . 4 ) でのピーク、約 2 4 . 0 ないし約 2 4 . 4 ( 例えば、約 2 4 . 2 ) でのピーク、および約 2 5 . 9 ないし約 2 6 . 3 ( 例えば、約 2 6 . 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 、 1 3 . 1 、 1 7 . 8 、 1 8 . 2 、 2 0 . 3 および 2 5 . 4 。 40

#### 【 0 0 8 6 】

いくつかの態様において、結晶化合物 1 · ベシレート · H<sub>2</sub>O は、図 4 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を有する。

#### 【 0 0 8 7 】

ある態様において、結晶化合物 1 · ベシレート · H<sub>2</sub>O 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<sub>2</sub>O は、P - 1 バー 空間群を有する。

#### 【 0 0 8 8 】

ある態様において、結晶化合物 1 · ベシレート · H<sub>2</sub>O は、1 2 0 K で測定した以下の

10

20

30

40

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を特徴とする。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無水の乾燥空気を加湿した乾燥空气中に置換する、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。

#### 【 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の製造方法を特徴とする。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。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。

#### 【 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。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を特徴とする。ある態様において、該疾患は、囊胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクロマトーシス、凝血 - 線

10

20

30

40

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、サンドホップ / テイ - サックス病、クリグラー - ナジャーリ型、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 - メルツバッヒャー病、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、C O P D、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、該疾患は囊胞性線維症である。

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 C F T R 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。

30

## 【0098】

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・KOAcの実験的XRPDである。

【図10】図10は、化合物1・PEG・KOAcのTGAトレースである。

【0102】

【図11】図11は、化合物1・PEG・KOAcのDSCトレースである。

【図12】図12は、化合物1・PEG・KOAc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。

20

【図15】図15は、化合物1・乳酸のDSCトレースである。

【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37】図37は、化合物1・ベシレート(フォームA)のDSCトレースである。

【図38】図38は、化合物1・ベシレート(フォームB)の実験的XRPDである。

【図39】図39は、化合物1・ベシレート(フォームB)のDSCトレースである。

【図40】図40は、化合物1・ベシレート(フォームD)の実験的XRPDである。

【図41】図41は、化合物1・ベシレート(フォームD)のDSCトレースである。

【図42】図42は、化合物1・ベシレート(フォームD)のTGAトレースである。

【0104】

【図43】図43は、化合物1・ベシレート(フォームE)の実験的XRPDである。

【図44】図44は、化合物1・ベシレート(フォームE)のDSCトレースである。

【図45】図45は、化合物1・ベシレート(フォームE)のTGAトレースである。

10

【図46】図46は、化合物1・ベシレート(フォームF)の実験的XRPDである。

【図47】図47は、化合物1・ベシレート(フォームF)のDSCトレースである。

【図48】図48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XRPDである。

【図49】図49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XRPDである。

【図50】図50は、化合物1・ベシレート・H<sub>2</sub>OのDSCトレースである。

【図51】図51は、化合物1・ベシレート・H<sub>2</sub>OのTGAトレースである。

【図52】図52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。

20

【0105】

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。

【0106】

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
II	化合物1・プロピレングリコール	1 : 1
III	化合物1・PEG400・KOAc	2 : 1 : 1 : 1
IV	化合物1・乳酸	1 : 1
V	化合物1・イソ酪酸	1 : 2
VI	化合物1・プロピオン酸	1 : 2
VII	化合物1・エタノール	1 : 1.5
VIII	化合物1・2-プロパノール	1 : 1.5
IX	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
XI	化合物1・ベシレート(フォームB)	1 : 1
XII	化合物1・ベシレート(フォームD)	1 : 1
XIII	化合物1・ベシレート(フォームE)	1 : 1
XIV	化合物1・ベシレート(フォームF)	1 : 1
XV	化合物1・ベシレート	2 : 1
XVI	化合物1・ベシレート・H <sub>2</sub> O	1 : 2 : 1

10

20

30

## 【0107】

フォームI、IIII、IV、V、VI、VII、VIII、X、XI、XII、XIII、XIVおよびXVI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 放射線を用いて120KでBruker 1000 SMART CCD回折計によってか、またはCu K 放射線を用いて100K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。

## 【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、III、IVおよびVの単結晶解析

参照フォーム	I	III	IV
実験式	C29H38N2O5	C66H93N4O17K1	C27H34N2O6
温度	120(2)K	120(1)K	100(2)K
結晶系	三斜晶系	单斜晶系	三斜晶系
空間群	P - 1	P 2 / n	P - 1
单位格子寸法	a = 10.5124(7) Å b = 16.1651(11) Å c = 17.6665(11) Å α = 102.858(2)° β = 101.656(2)° γ = 101.066(2)°	a = 14.550(4) Å b = 14.497(4) Å c = 16.524(4) Å α = 90° β = 95.922(9)° γ = 90°	a = 9.0529(2) Å b = 11.9426(2) Å c = 12.2999(3) Å α = 95.6860(10)° β = 103.3120(10)° γ = 93.1970(10)°
体積	2776.9(3) Å³	3466.8(15) Å³	1283.46(5) Å³
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

20

30

40

## 【0110】

## 【表3】

表3：フォームVI、VII、VIIIおよびIXの単結晶解析

参照フォーム	V	VI	VII	VIII
実験式	C32H44N2O7	C30 H40 N2 O7	C27 H37 N2 O4.5	C28.50 H40 N2 O4.50
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	单斜晶系	单斜晶系
空間群	P - 1	P - 1	P 2 / n	P 2 / n
单位格子寸法	a = 13.3446(4) Å b = 14.7878(5) Å c = 18.2007(6) Å α = 69.328(2)° β = 79.570(2)° γ = 68.757(2)°	a = 6.8113(6) Å b = 13.1794(10) Å c = 17.7558(18) Å α = 110.188(5)° β = 95.547(6)° γ = 98.168(4)°	a = 16.6284(9) Å b = 9.9069(6) Å c = 17.1755(9) Å α = 90° β = 113.932(2)° γ = 90°	a = 17.0032(7) Å b = 9.9160(4) Å c = 17.2918(7) Å α = 90° β = 113.017(2)° γ = 90°
体積	3126.28(17) Å³	1462.5(2) Å³	2586.2(2) Å³	2683.36(19) Å³
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

## 【0111】

## 【表4】

表4：フォームX、XIII、XVおよびXVIの単結晶解析

参照フォーム	X	XIII	XV	XVI
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	单斜晶系	单斜晶系	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°	103.098(2) °
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 <sub>3</sub>
最終R値 [I > 2σ(I)]	3.68	9.98	19.77	3.83

10

20

30

## 【0112】

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。

## 【0113】

フォームIは、25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ないし60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ないし198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ないし176の温度で観察された。

## 【0114】

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、XRPD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。

## 【0115】

## 【表5】

表5：フォームIの代表的XRPDピーク

角度(2θ°)	強度% (%)
5.8	100.0
6.7	11.0
8.8	13.3
10.1	9.1
10.5	5.0
11.4	24.3
13.9	11.5
15.3	5.5
16.9	14.6
17.4	17.7
20.4	12.1

10

## 【0116】

フォームII

フォームII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IIは、約144の開始温度でTGAにより示される、約16.5%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(~16%)と一致する。吸熱事象は、DSCにより示される通り、159の温度で観察された。

20

## 【0117】

フォームIIは、XRPD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。

## 【0118】

## 【表6】

表6：フォームIIの代表的XRPDピーク

30

角度(2θ°)	強度% (%)
10.1	28.2
11.7	100.0
12.1	52.2
13.3	17.5
13.7	43.2
14.2	24.8
15.5	23.4
18.1	50.2
19.4	56.4
20.5	62.3
22.6	13.4
24.6	21.0
25.0	34.0

40

## 【0119】

フォームIII

フォームIII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III

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。

20

## 【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。

30

## 【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

## 【0123】

## フォームIV

40

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。

## 【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

。

## 【0125】

## 【表8】

表8：フォームIVの代表的XRPDピーク

角度(2θ°)	強度(%)
7.3	100.0
11.3	16.0
13.4	14.1
14.4	16.7
15.4	17.5
17.2	13.8
18.0	14.8
18.7	14.7
19.5	14.4
21.7	23.9

## 【0126】

## 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、TGAを用いて、60ないし184の温度範囲で観察される約30.1%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(~21%)と一致する。吸熱事象は、DSCサーモグラムで約117にて観察された。

## 【0127】

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、XRPDにより決定される通り、以下の表10に示されるピークの1個以上を含む。

## 【0128】

10

20

30

## 【表9】

表9：フォームVの代表的X R P D ピーク

角度 (2θ°)	強度% (%)
5.2	36.5
6.5	41.5
9.4	100.0
10.3	20.3
12.6	41.1
13.3	13.1
14.2	17.9
15.0	15.6
15.5	26.1
16.0	12.8
18.0	81.8
18.4	37.1
18.8	32.8
19.4	23.6
19.9	33.7
20.7	17.5
21.2	19.9
25.3	12.1
27.6	15.0

10

20

30

## 【0129】

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、TGAを用いて60ないし160の温度範囲で観察される約26.5%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(～21%)と一致する。吸熱事象は、概して、DSCサーモグラムにて約107で観察された。

## 【0130】

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11に示されるピークの1個以上を含む。

## 【0131】

## 【表10】

表10：フォームV I の代表的X R P D ピーク

角度 (2θ°)	強度 (%)
5. 3	8 4. 9
7. 1	7 4. 7
1 0. 3	1 0 0. 0
1 0. 7	3 6. 0
1 3. 1	3 0. 8
1 6. 0	3 0. 3
1 8. 8	7 5. 3
1 9. 7	2 8. 9
2 0. 1	2 9. 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 サーモグラムにて約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、单斜結晶系およびP2/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

30

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

40

50

## 【0135】

フォームVIII

フォームVIII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VIIIは、TGAを用いて、60ないし201の温度範囲で観察される約18.9%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(~19%)と一致する。吸熱事象は、概して、DSCにより決定される通り、およそ181で観察された。発熱事象は、概して、およそ236で観察された。

## 【0136】

フォームVIIIは、単斜結晶系およびP<sub>2</sub>/n空間群を有することを特徴とし得る。フォームVIIIは、XRPDにより決定される通り、以下の表13に示されるピークの1個以上を含む。

## 【0137】

## 【表12】

表12：フォームVIIIの代表的XRDピーク

角度(2θ°)	強度(%)
6.2	100.0
10.3	17.4
12.3	28.7
13.5	18.2
14.0	17.4
15.1	20.3
18.5	22.2
20.7	19.4
22.5	18.4
23.8	18.2

## 【0138】

フォームIX

フォームIX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。

## 【0139】

フォームIXは、TGAにより決定される通り、60ないし185で5.9%の重量減少を有し、~1.37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IXはまた、DSCにより決定される通り、87および187で吸熱し；240で再結晶化が始まり；そして、305で融解/分解することを特徴とする。

## 【0140】

フォームIXは、XRPDにより決定される通り、2でのピークの1個以上を含む：6.17、7.61、8.40、11.02、12.33、14.83、16.14、17.11、17.96、18.55、19.43、21.05、22.56、23.37、23.94、24.86、25.50、26.72、27.51、29.60、33.48および36.78。

## 【0141】

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

10

20

30

40

50

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、図 3 7 に示す通り、概して、D S C により約 179 で観察された。

【 0 1 4 2 】

フォーム X は、X R P D により決定される通り、以下の表 1 4 に示されるピークの 1 個以上を含む。

【 0 1 4 3 】

【 表 1 3 】

表 1 4 : フォーム X の代表的 X R P D ピーク

角度 (2θ°)	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

40

【 0 1 4 4 】

フォーム X I

フォーム X I 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 3 9 に示す通り、D S C により約 160 で観察された。

【 0 1 4 5 】

フォーム X I は、X R P D により決定される通り、以下の表 1 5 に示されるピークの 1 個以上を含む。

【 0 1 4 6 】

## 【表14】

表15：フォームXⅠの代表的XRPDピーク

角度(2θ)	強度(%)
6.2	100
9.4	11
10.7	15
12.5	12
12.8	17
13.6	11
15.2	48
16.5	17
16.7	19
16.9	19
17.5	31
18.0	12
19.1	24
19.4	12
20.0	18
20.4	16
21.0	28
21.5	13
22.8	16
24.4	16
24.9	15
26.6	14
27.4	15
28.9	26

10

20

30

## 【0147】

フォームXⅡ

フォームXⅡ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XⅡは、TGAにより決定される通り、約183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41に示される通り、DSCにより約191で観察され得る。

## 【0148】

フォームXⅡは、XRPDにより決定される通り、以下の表16に示されるピークの1個以上を含む。

## 【0149】

40

## 【表15】

表16：フォームXIIIの代表的XRPDピーク

角度(2θ°)	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XIII

フォームXIII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:ベシレートを有する化合物1・ベシレートを得た。フォームXIII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。

## 【0151】

フォームXIII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】

30

## 【表16】

表17：フォームXIIIの代表的XRDピーク

角度 (2θ°)	強度 (%)
3.4	19
6.7	100
9.3	5
10.1	4
11.0	6
11.6	3
12.4	18
12.6	12
13.3	16
14.8	19
15.5	5
16.0	10
16.7	15
17.4	22
17.7	15
18.2	16
18.8	39
19.6	9
20.2	16
20.7	11
21.1	15
21.8	8
22.1	7
22.6	13
23.1	7
23.5	16

10

20

30

【表17】

角度 (2θ°)	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

30

40

## 【0153】

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:ベシレートを有する化合物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】

【表18】

表18：フォームXIVの代表的XRDピーク

角度 (2θ°)	強度 (%)
5.0	10
6.5	93
9.4	19
12.0	22
12.4	13
12.7	37
13.2	31
14.7	12
15.2	15
15.7	35
16.2	30
16.5	61
16.9	21
17.3	30
17.7	28
17.9	40
18.6	100
18.8	62
19.1	27
19.7	59

10

20

【表19】

角度 (2θ°)	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

30

## 【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:ベシレートを有する化合物1・ベシレートを得た。

## 【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 (2θ)	強度 (%)
5. 2	7 6
8. 7	3 2
10. 2	3 1
10. 7	3 5
11. 2	7 4
12. 4	7 1
13. 9	4 3
14. 9	1 0 0
15. 2	6 8
16. 1	4 0
17. 4	6 1
18. 0	4 3
18. 6	9 6
19. 0	2 6
19. 6	3 0
20. 5	2 0
20. 9	3 5
21. 4	3 1
22. 9	3 3
23. 3	4 5
23. 7	2 9
24. 0	2 0
24. 7	6 5
26. 1	2 4
26. 6	2 9
27. 6	2 6
28. 7	2 2
29. 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<sub>2</sub>O 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 106

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 51 に示す通り、概して、D S C により約 103 °C 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 20 に示されるピークの 1 個以上を含む。

## 【0161】

## 【表21】

表20：フォームXVIの代表的XRDピーク

角度観測(2θ)	強度(%)
5.1	100
8.7	1
10.2	2
12.1	1
13.1	3
13.6	1
14.0	1
17.8	4
18.2	3
18.5	1
19.8	1
20.3	5
21.1	2
21.8	4
22.6	2
22.9	2
23.3	1
23.6	1
24.2	3
24.5	2
25.4	7
26.1	3
26.5	2
26.9	1
27.3	3
27.6	2

10

20

30

## 【0162】

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。ある様様において、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XVI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。

## 【0163】

本明細書で用いる“C F T R仲介疾患”は、囊胞性線維症、遺伝性気腫、遺伝性ヘモクリマトーシス、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-L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、サンドホップ/ティ-サックス病、クリグラー-ナジャール型、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(myleoperoxidase)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、囊胞性線維症、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、サンドホップ / 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、ペリツェーウス - メルツバッヒャー病、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(ブ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

#### 【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、囊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。  
20

#### 【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。  
30

#### 【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囊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、インビボもしくはエクスピボ電気生理学的技術、汗もしくは唾液CL-濃度の測定、またはエク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IV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囊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XVII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囊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、肺機能不全を呈する患者または特発性肺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、囊内、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（buccally）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 glycole、1,3-ブチレン glycole、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 glycole 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】

50

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

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ピークルおよび溶媒には、水、リングル液、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。

#### 【0174】

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。

10

#### 【0175】

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、化合物を油性ピ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てることにより製造される。

20

#### 【0176】

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。

#### 【0177】

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 ) 充填剤または增量剤、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、アルギネット、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 ) 吸收加速剤、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。

30

#### 【0178】

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

40

50

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。

#### 【0179】

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。

#### 【0180】

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。

#### 【0181】

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）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。本明細書で使用される、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。

#### 【0182】

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CFTRモジュレーター、または栄養剤から選択される。

#### 【0183】

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50%～100%の範囲であり得る。

#### 【0184】

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）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（prosthesis）、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

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XVI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当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な製造法は、米国特許第6099562号、同第5886026号および同第530412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ーン、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。

10

#### 【実施例】

#### 【0185】

##### 実施例

他に特記されない限り、XRDデータを、Highstar area検出器を備えるBruker D8 Discover powder回折計で集めた。Cu K 密封管放射線を40kV、35mA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・ウェハー上に置いた。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26°でそれぞれ120秒で集めた。該フレームデータをGADDSソフトウェアで統合し、EVAソフトウェアで重ね合わせた。

20

#### 【0186】

フォームVデータを、室温にてCu 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(TGA)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。10~20mgのサンプルを平衡化し、60分間25で維持し、その後25ないし300まで10/分の加熱速度で走査した。10ml/分の窒素ガスバランスマージおよび90ml/分のサンプルマージを用いた。データをThermal Advantage Q Series(商標)バージョン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4.1D (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。

30

#### 【0188】

示差走査熱量測定(DSC)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較正し、熱容量をサファイアで較正した。3~6mg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30で平衡化し、25ないし350まで、10/分の加熱速度および50ml/分の窒素ガスマージにより走査した。データをThermal Advantage Q SeriesTMバージョン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4.1D (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。

40

#### 【0189】

等温吸着-脱離を、VTI symmetric vapor sorption analyzer、モデルSGA-100を用いて25で行った。温度は25であった。実験した相対湿度(RH)範囲は、5%ないし95%RH+5%RH段階であり、0.01wt%の平衡基準および180分の最大平衡時間であった。

#### 【0190】

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 X R P D、フォーム C の T G A トレース、フォーム I の D S C、およびフォーム 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。

【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 X R P D、フォーム I I の T G A トレース、フォーム I I の D S C、ならびにフォーム I 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。

【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 P E G を 75 まで加熱し、30 g の酢酸カリウムを添加し、搅拌して溶解させ、そして 12 g の P V P をゆっくり添加し、搅拌して溶解させた。48 g の化合物 1 を添加し、85 で加熱しながら搅拌して溶解させた。その後、溶液を R T まで冷却し、1% w / w の化合物 1 · P E G / K O A c 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. P E G 22.91 g および K O A c 8.70 g を +80 まで加熱し、10 g の化合物 1、20.548 g の E t O A c を添加し、該系を +85 で搅拌した。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. P E G (3.10 g)、K O A c (0.6 g)、2.5 g の化合物 1 および 9.25 g の E t O A c を、75 にて 4 時間でスラリー化し、その後、R T 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 P E G、0.6 g の K O A c、2.56 g の化合物 1 および 9.25 g の E t O A c 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 P E G、K O A c 1.36 g、P V P 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 E t O A c 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 R T 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 X R P D、フォーム I I I の T G A トレース、フォーム I I I の D S C、およびフォーム I I 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。

【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】

10

20

30

40

50

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時間攪拌した。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IXの実験的XRPD、フォームIXのTGAトレース、フォームIXのDSC、およびフォームIX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。

#### 【0207】

##### 実施例10：フォームX

10.0gの化合物1および70mlの酢酸イソプロピルを反応器中に充填した。5.25gの無水ベンゼンスルホン酸を、2個目の反応器を用いて30ml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にて真空オーブン中で乾燥させて、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XRPDおよびフォームXのDSCを示す。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、40kV、40mAで用いた。

#### 【0209】

##### 実施例11：フォームXI

12.1gの無水ベンゼンスルホン酸および24.92gの化合物1を反応器に充填した。250ml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250mlのアセトニトリル中に再懸濁し、12.0g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で真空オーブン中で乾燥させて、フォームXIを得た。20

#### 【0210】

フォームXI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XIの実験的XRPDおよびフォームXI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、40kV、40mAで用いた。30

#### 【0211】

##### 実施例12：フォームXII

43.6gのベンゼンスルホン酸一水和物を反応器Aに充填した。2.00L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(1.00L)に濃縮した。濃縮混合物を75+/-2.5まで冷却し、次いで、1.00L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。100g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(1.00L、10vol)で洗浄した。材料を45+/-5にて真空オーブン中で乾燥させて、フォームXIIを得た。40

#### 【0212】

フォームXII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XIIの実験的XRPD、フォームXIIのDSCおよびフォームXIIのTGAをそれぞれ示す。XRPDは、Vantac line検出器を備えるCorundum calibrated Bruker

10

20

30

40

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。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 III

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 時間攪拌した。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 IIIを得た。

#### 【0214】

フォーム X III 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 III の実験的 XRPD、フォーム X III の DSC およびフォーム X III 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。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。

#### 【0215】

##### 実施例 14：フォーム X IV

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 にて真空オープン中で乾燥させて、フォーム X IV を得た。

#### 【0216】

フォーム X IV 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 IV の実験的 XRPD およびフォーム X IV 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。

#### 【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。濾過ケーキを真空オープン中で乾燥させて、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

10

20

30

40

50

ed 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。

#### 【0219】

##### 実施例 16：フォーム X VI

13.15 g の化合物 1・ベシレートおよび 98.6 ml の酢酸エチルを、反応器 A に充填した。21.04 g のベンゼンスルホン酸水和物および 98.6 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 18 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 35°にて真空オーブン中で乾燥させて、フォーム X VI を得た。

10

#### 【0220】

フォーム X VI のサンプルを、複数の分析技術を用いて分析した。図 50 - 52 はそれぞれ、フォーム X VI の実験的 X R P D、フォーム X VI の T G A トレース、フォーム X VI の D S C、およびフォーム X VI 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 41°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、35 mA で用いた。T G A は、データを 35°で記録したこと以外は、上記の通りに記録した。

20

#### 【0221】

##### 実施例 17：N M R

実施例 10 - 17 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); 7.7 (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)。

#### 【0222】

##### 実施例 18：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、II および III 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 10 mg / kg で投与した。実験結果を図 52 および以下の表に示す。

30

#### 【0223】

#### 【表 22】

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	10	38.3	13.5
フォーム I 錠剤	10	31.5	12.2
フォーム II 錠剤	10	71.5	53.5
フォーム III 錠剤	10	85.5	31.3

40

#### 【0224】

【表 2 3】

錠剤の説明	T <sub>m a x</sub> (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 II 錠剤	7.5	5.3	15.7	5.8	28.6 21.4
フォーム III 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。それにも関わらず、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。

【図 1】

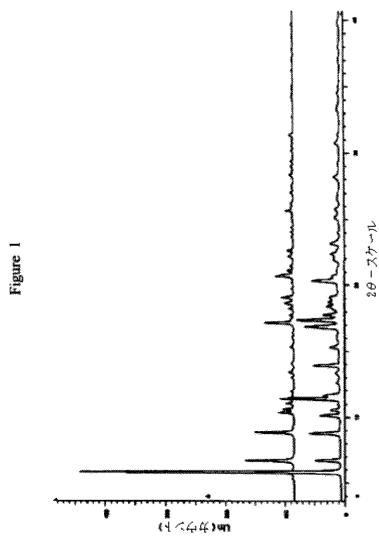


Figure 1

【図 2】

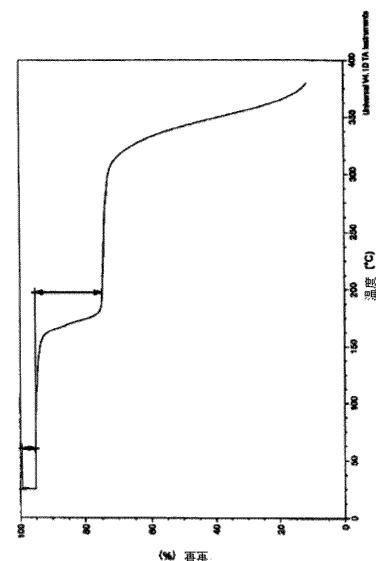
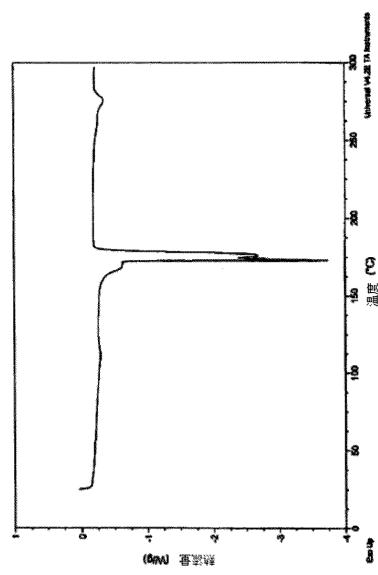


Figure 2

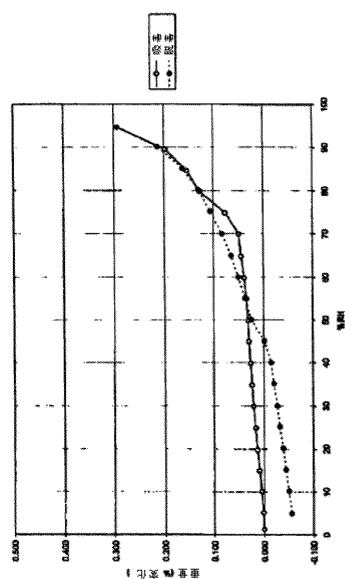
【図3】

Figure 3



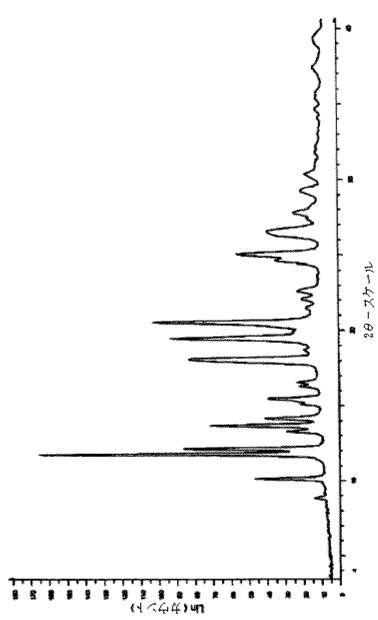
【図4】

Figure 4



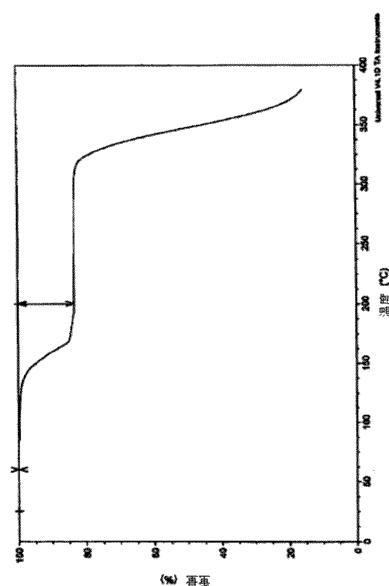
【図5】

Figure 5

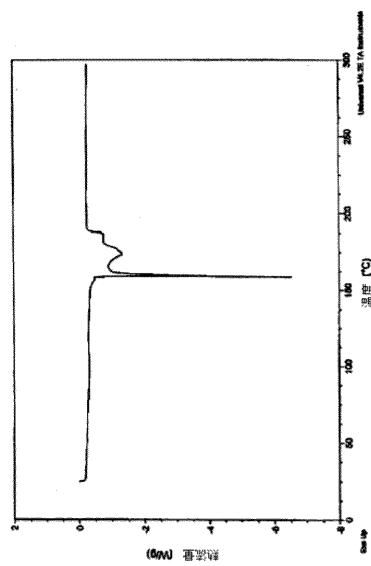


【図6】

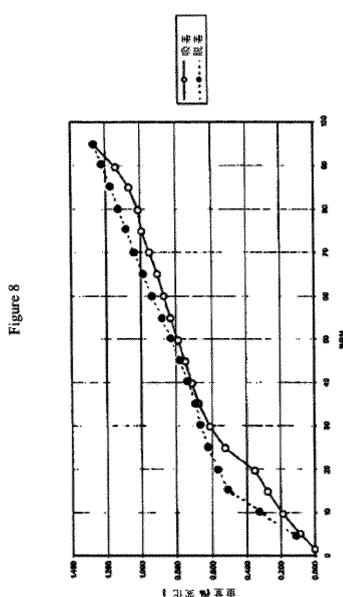
Figure 6



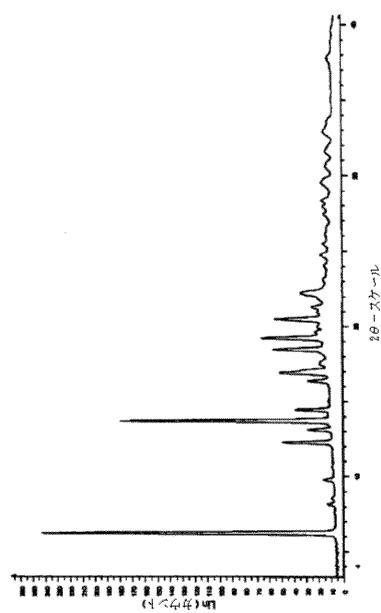
【図7】



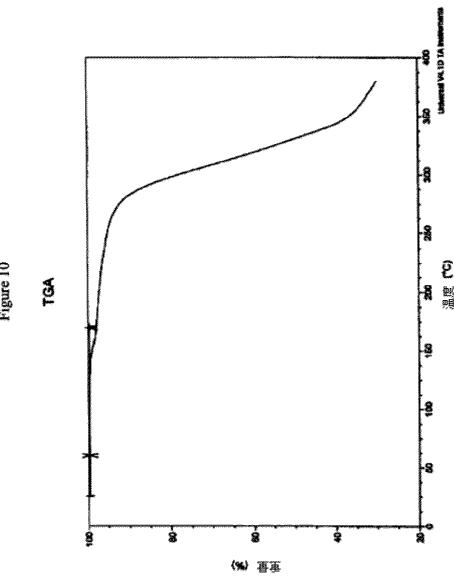
【 図 8 】



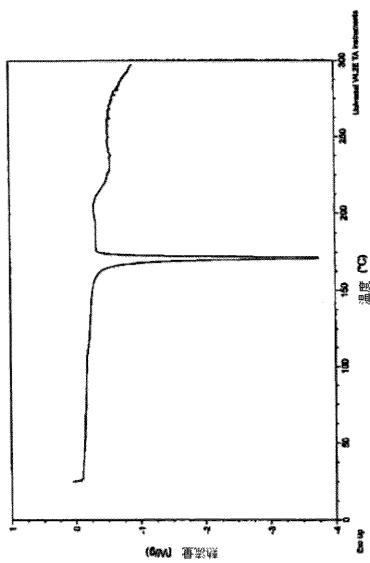
【 図 9 】



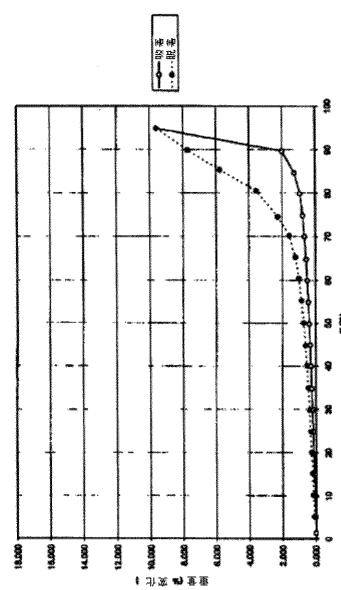
【 図 1 0 】



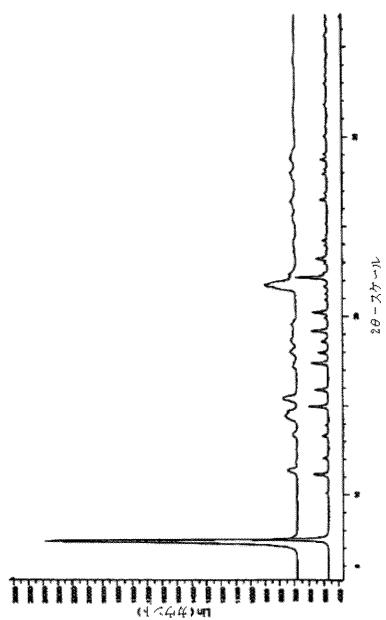
【 図 1 1 】



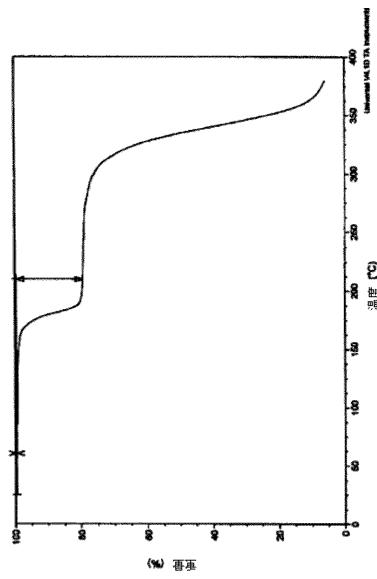
【図12】



【 図 1 3 】



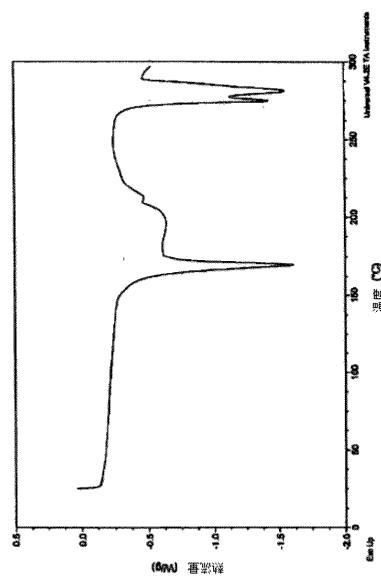
【 図 1 4 】



【図15】

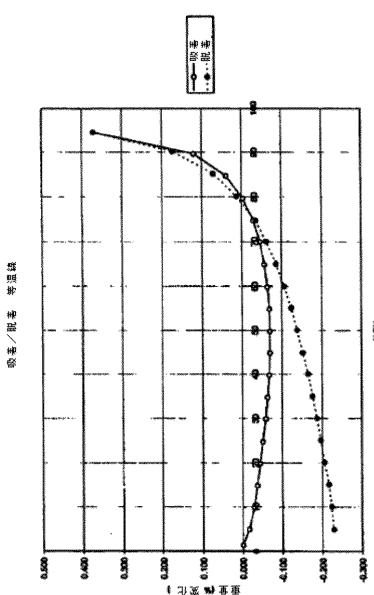
Figure 15

DSC



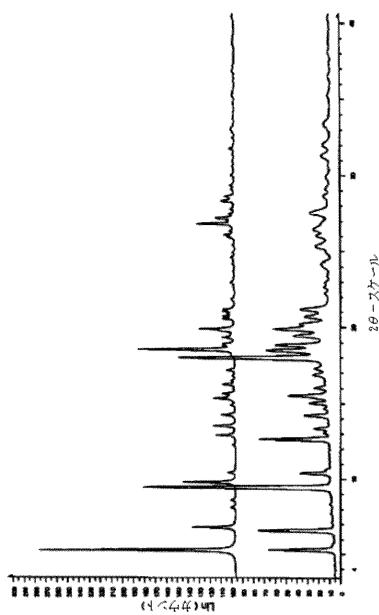
【図16】

Figure 16



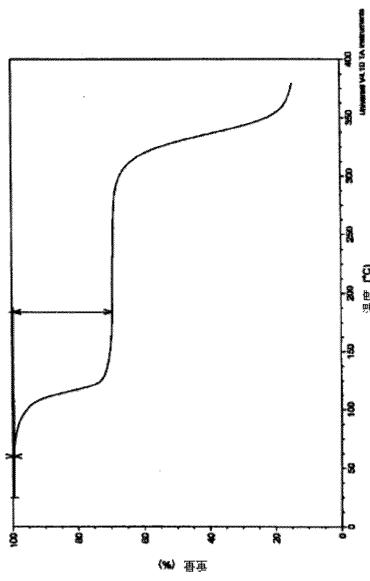
【図17】

Figure 17



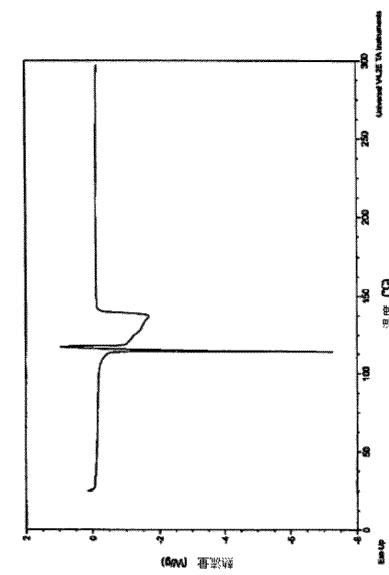
【図18】

Figure 18



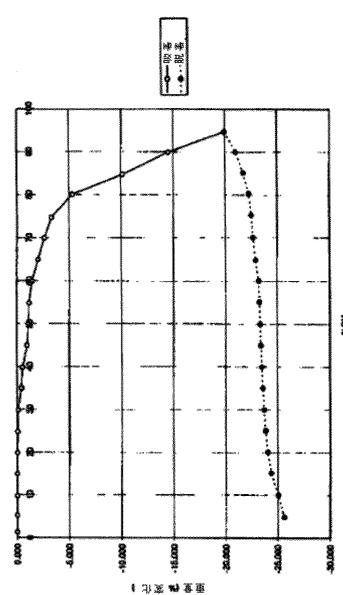
【図 19】

Figure 19



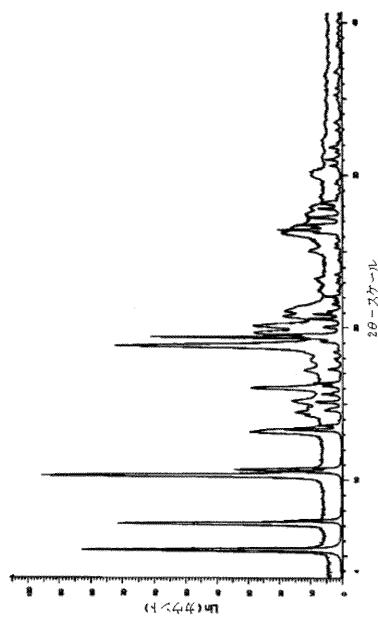
【図 20】

Figure 20



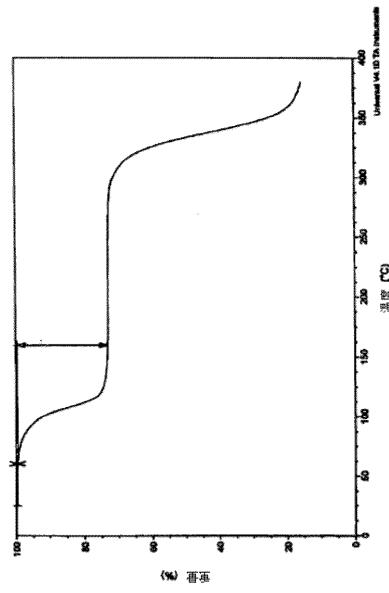
【図 21】

Figure 21



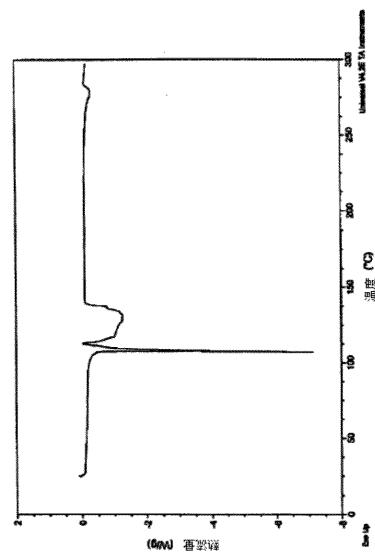
【図 22】

Figure 22



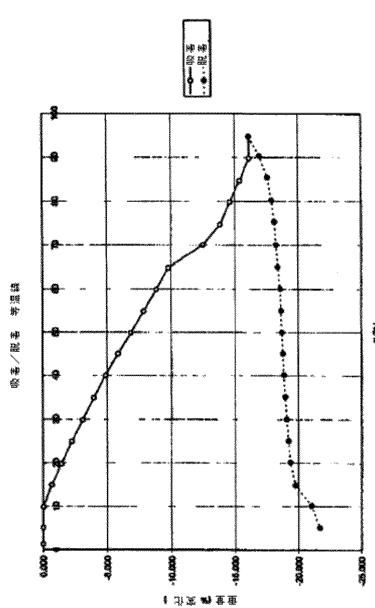
【図23】

Figure 23



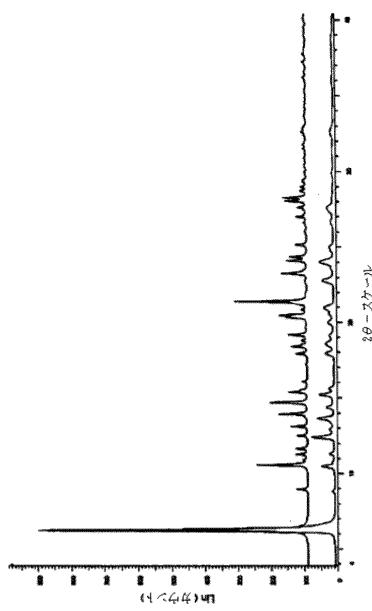
【図24】

Figure 24



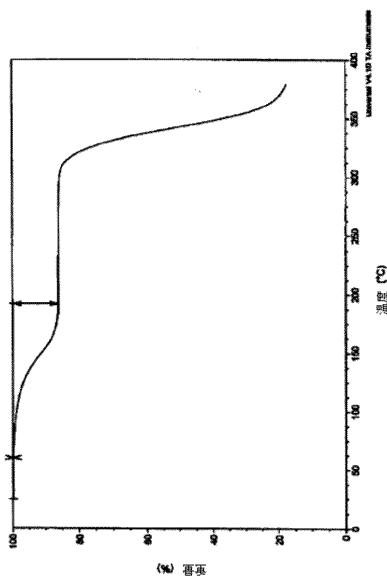
【図25】

Figure 25



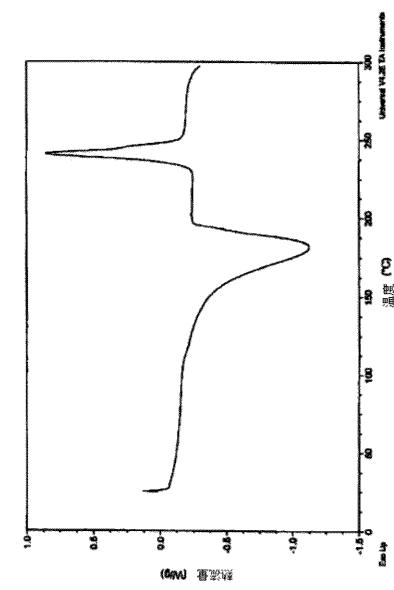
【図26】

Figure 26



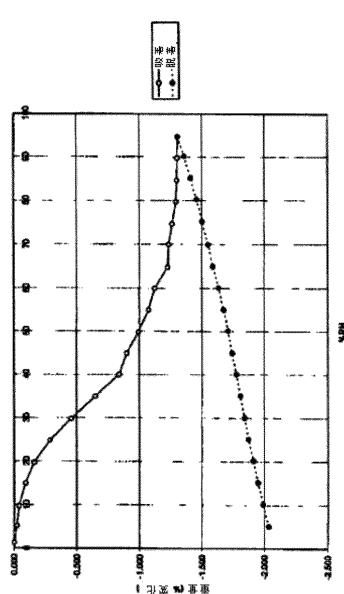
【図 27】

Figure 27



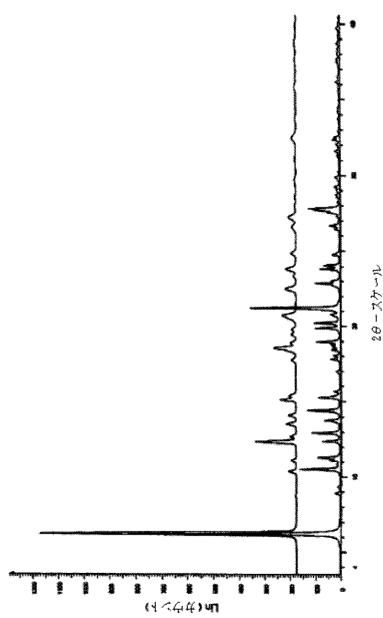
【図 28】

Figure 28



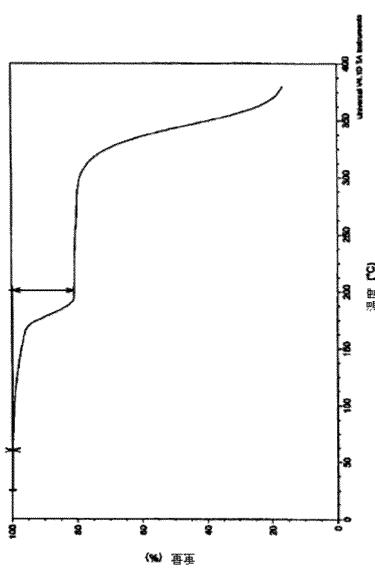
【図 29】

Figure 29

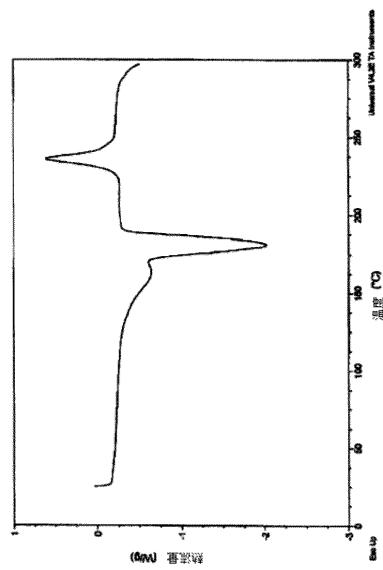


【図 30】

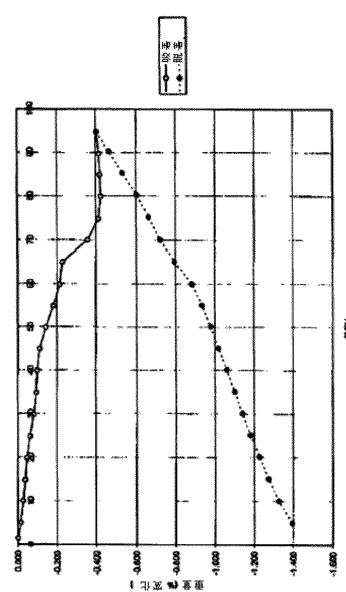
Figure 30



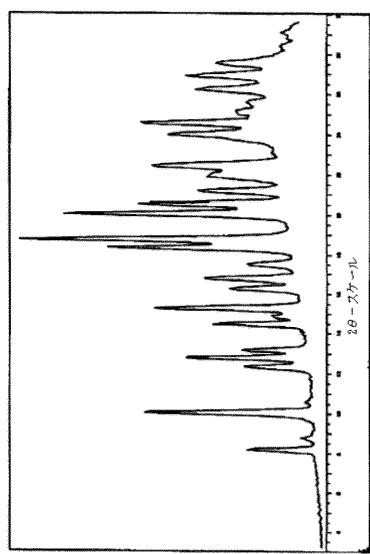
【 図 3 1 】



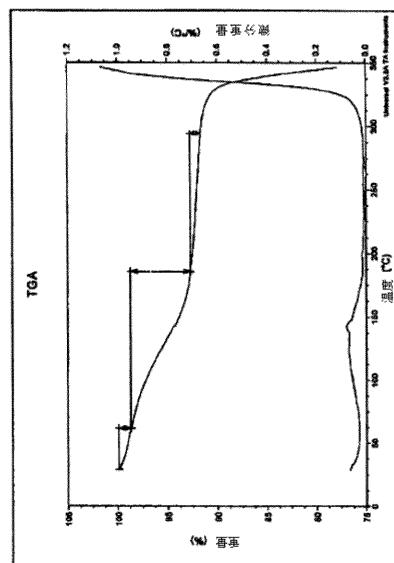
【図32】



【図33】

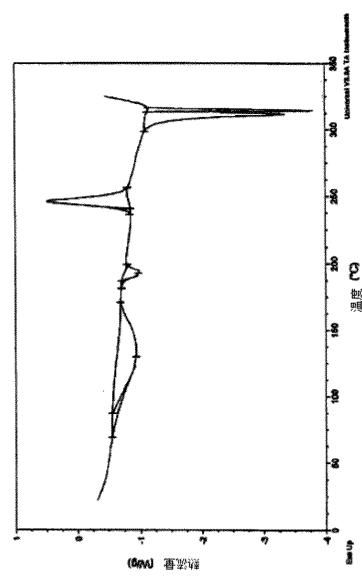


【 図 3 4 】



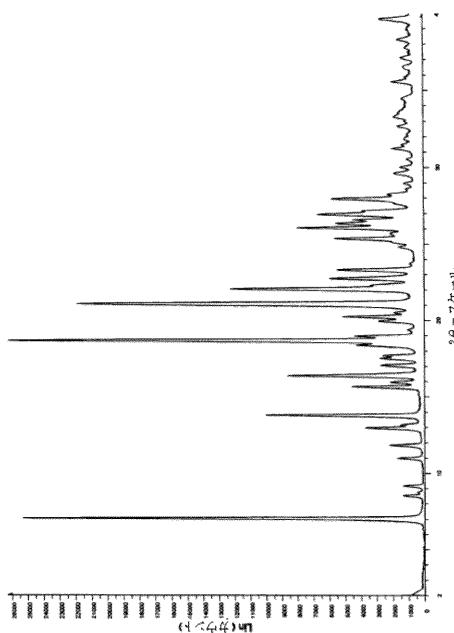
【図 3 5】

Figure 35



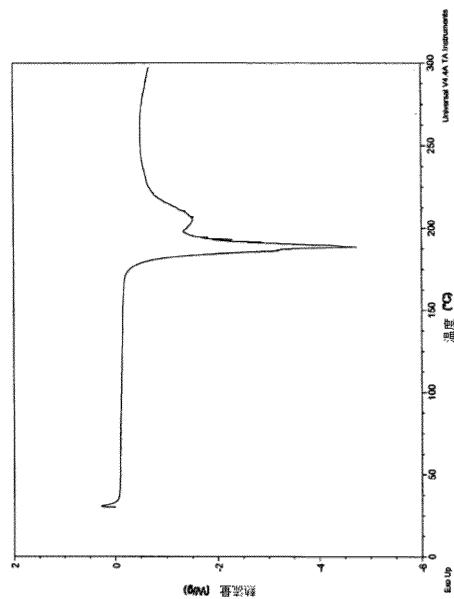
【図 3 6】

Figure 36



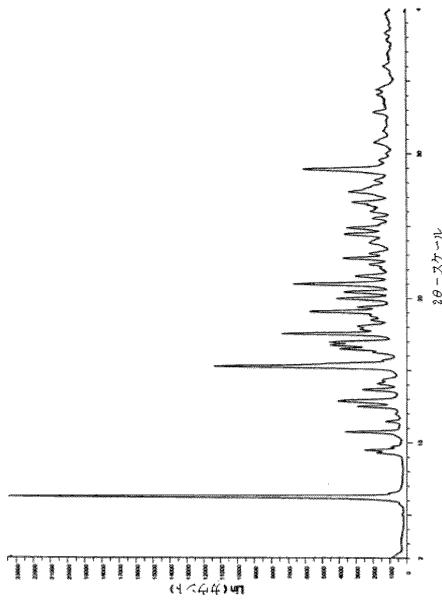
【図 3 7】

Figure 37

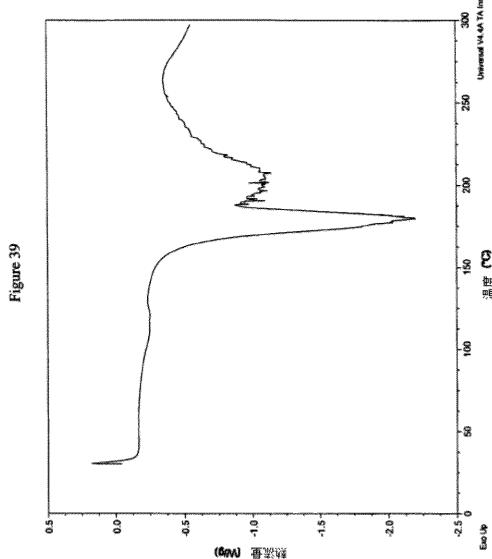


【図 3 8】

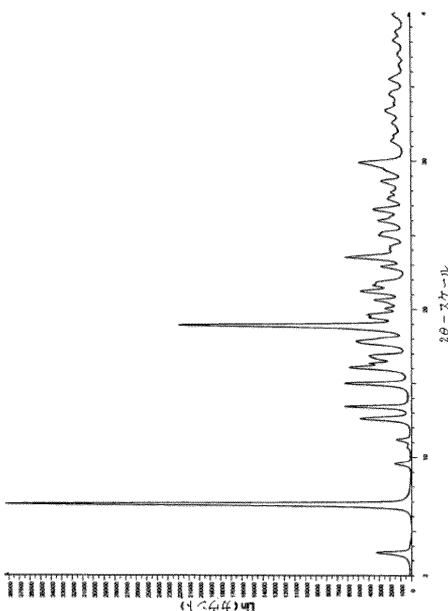
Figure 38



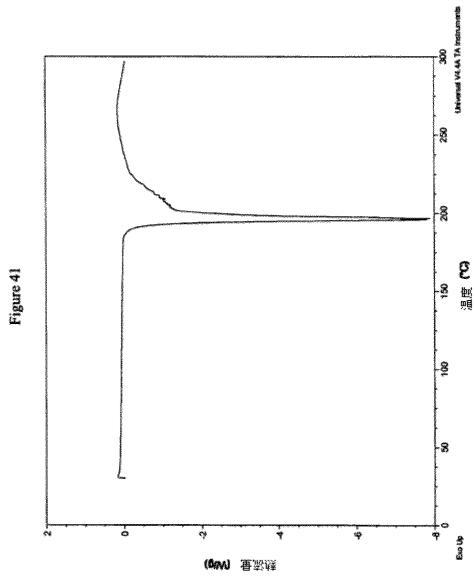
【図39】



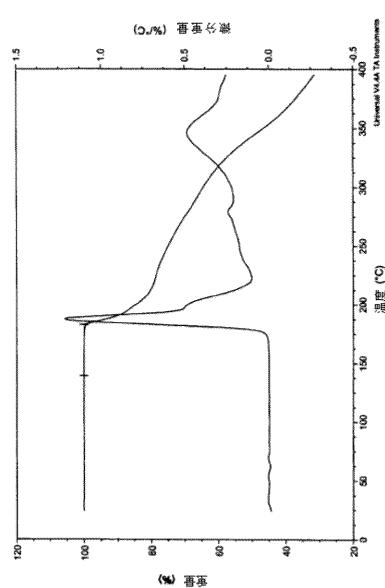
【図40】



【図41】

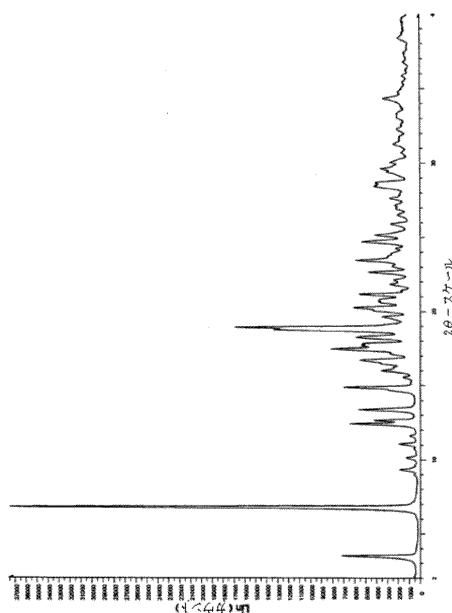


【図42】



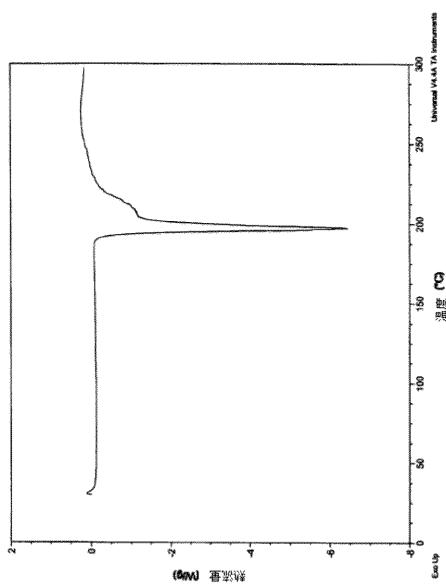
【図43】

Figure 43



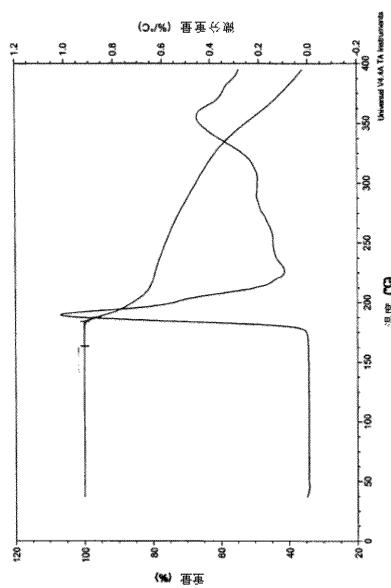
【図44】

Figure 44



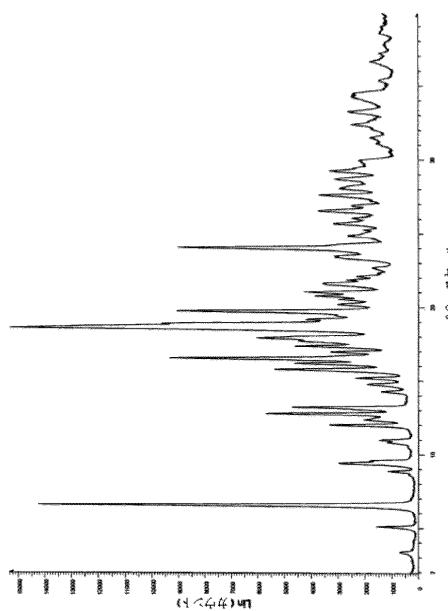
【図45】

Figure 45

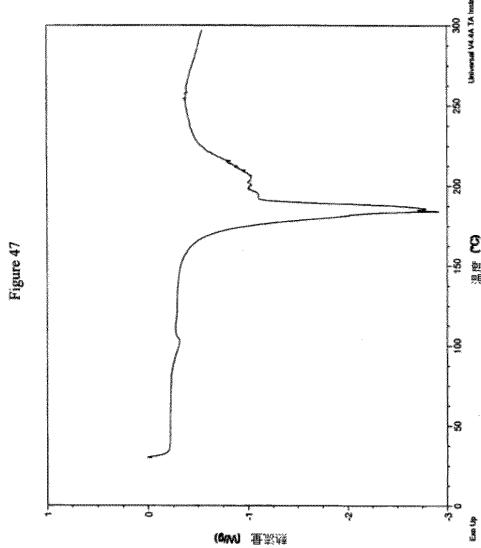


【図46】

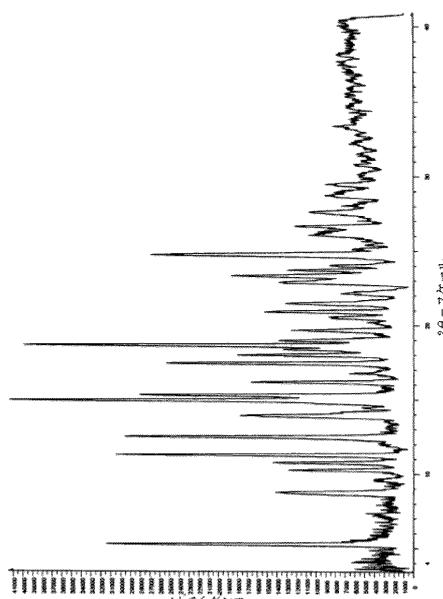
Figure 46



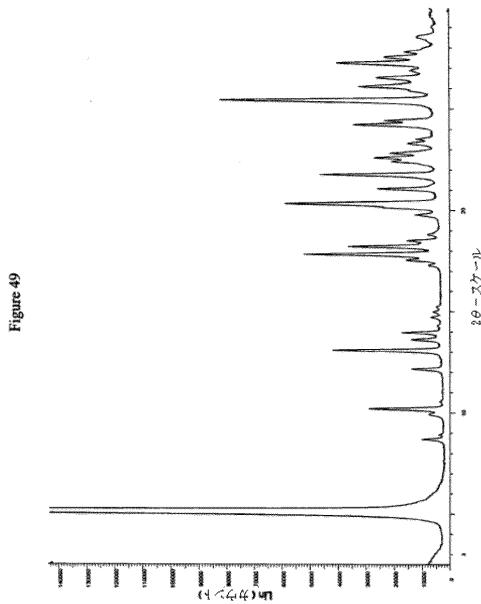
【図47】



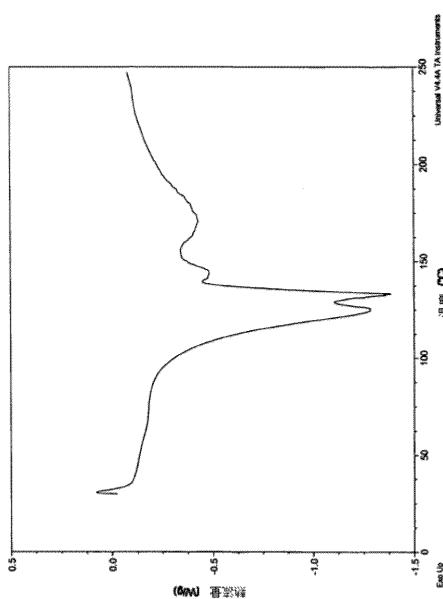
【図48】



【図49】

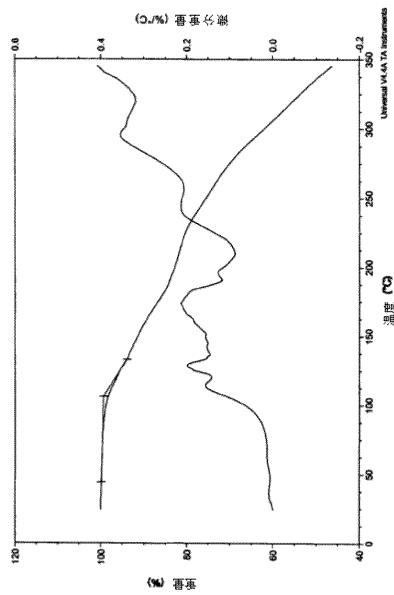


【図50】



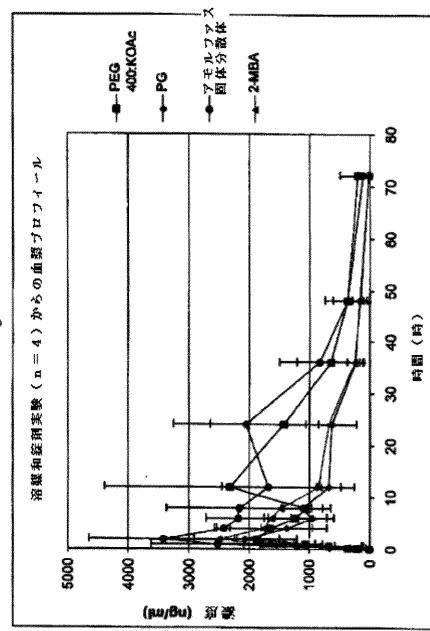
【図 5 1】

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) paragraphs [0231], [0270]; claims 1,37; figures 1,6,10	147-173
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
		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		
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. 5810 Palettaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <b>21.9.2010</b> Grassi, Damian	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2006)

61000460001



2

**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			International application No PCT/US2008/010728	
Information on patent family members				
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2007079139	A2 12-07-2007	AU 2006332726 A1 CA 2635581 A1 CN 101384172 A EP 1993360 A2 JP 2009522278 T	12-07-2007 12-07-2007 11-03-2009 26-11-2008 11-06-2009	
WO 2006002421	A2 05-01-2006	AU 2005258320 A1 BR PI0511321 A CA 2571949 A1 CN 101006076 A EP 1773816 A2 JP 2008504291 T RU 2382779 C2 US 2006074075 A1 US 2009227797 A1 US 2009298876 A1 US 2008071095 A1 ZA 200700601 A	05-01-2006 31-07-2007 05-01-2006 25-07-2007 18-04-2007 14-02-2008 27-02-2010 06-04-2006 10-09-2009 03-12-2009 20-03-2008 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,T  
R),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,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K  
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,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、クラトソブ・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 インディアナ州ザイオンズビル、アンドレッティ・ドライブ 3 9 5 2 番
- (72)発明者 ク里斯チャン・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